



HAL
open science

Risque de diverticulite et de perforation digestive chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par tocilizumab en comparaison au rituximab et à l'abatacept : données extraites des registres nationaux REGATE, AIR-PR et ORA

Claire Rempenault

► **To cite this version:**

Claire Rempenault. Risque de diverticulite et de perforation digestive chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par tocilizumab en comparaison au rituximab et à l'abatacept : données extraites des registres nationaux REGATE, AIR-PR et ORA. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03137822

HAL Id: dumas-03137822

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03137822>

Submitted on 10 Feb 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

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE DE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement par

Claire Rempenault

Le 21 février 2020

TITRE

**Risque de diverticulite et de perforation digestive chez les patients atteints de polyarthrite
rhumatoïde traités par tocilizumab en comparaison au rituximab et à l'abatcept : données
extraites des registres nationaux REGATE, AIR-PR et ORA**

Directeur de thèse : Professeur Jacques Morel

Jury

Président : Professeur Jacques Morel

Assesseurs : Professeur Bernard Combe

Professeur Cédric Lukas

Docteur Claire Daïen

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	ROCHEFORT 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

Ophtalmologie

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-vénéréologie
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-vénéréologie)

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 du jury,

Au **Pr Jacques Morel**, Merci d'avoir accepté de diriger et de présider cette thèse. Merci de m'avoir fait confiance pour réaliser ce travail qui vous tenait à cœur. Merci de me guider et de me faire part de votre expérience. Merci de votre confiance, de votre soutien et de votre disponibilité depuis le début de mon internat. Je suis ravie de pouvoir continuer à travailler à vos côtés au cours de mon clinicat.

Au **Pr Bernard Combe**, Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse. Merci de votre implication dans notre formation. Merci de votre encadrement pour le projet ASLER. Merci de me permettre de poursuivre mon parcours dans votre service au cours du clinicat. Soyez assuré de mon plus profond respect.

Au **Pr Cédric Lukas**, Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci également pour l'immense travail statistique que tu as réalisé pour cette thèse. Merci de ton encadrement, de ne pas avoir craqué quand je revenais inlassablement avec mes nouvelles demandes d'analyse. Merci pour ton soutien, et ton implication dans notre formation. Enfin, forcément, merci pour tes relectures et tes corrections de mes fautes d'orthographe. Je m'excuse encore pour les cauchemars que celles-ci ont pu engendrer.

Au **Dr Claire Daïen**, Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci de m'avoir transmis ta passion pour la science. Merci pour tous tes conseils dans les moments où j'étais un peu perdue. J'ai beaucoup apprécié travailler à tes côtés au laboratoire pendant mon master 2 et après. Je suis ravie de pouvoir travailler à tes côtés au cours de mon clinicat. Enfin et surtout, merci d'avoir su combler ma gourmandise avec tant de gâteaux, chouquettes, pains au chocolat...

A ma famille,

A **mes parents**, Merci pour votre soutien sans faille et votre amour inconditionnel. Merci de prendre soins de moi et de m'avoir permis de devenir qui je suis. Merci de me supporter au quotidien avec mon caractère de cochon, ça ne doit pas être toujours facile. Maman, merci d'être toujours là pour moi, dans les bons ou les mauvais moments. Merci d'avoir pris si bien soins de moi ces 6 derniers mois qui n'ont pas toujours été faciles (et le reste de ma vie). Merci également pour tes relectures et tes conseils d'anglais. Papa, merci pour ton intérêt constant dans mes travaux. Merci pour tes formations accélérées Excel, ton aide précieuse dans l'élaboration de mon tableau de recueil, tes sauvetages in extremis d'ordinateur ou de clef USB. Tu es un collaborateur à part entière dans ce travail. J'espère vous rendre fiers de moi aujourd'hui.

A **mes sœurs, Juliette et Clémence**, Merci d'être toujours là pour moi. Merci de me soutenir dans les bons comme dans les mauvais moments. Merci d'être si fières de moi. Merci d'être toujours présentes pour moi quand j'en ai besoin, que ce soit pour papoter ou pour être conseillée dans mes choix. Et surtout, merci à vous deux de m'avoir fait les plus beaux cadeaux de ma vie : mes petites merveilles d'amour, **Camille et Victoire** (et bientôt Marius/Matt/Jésus...). Merci aussi à leurs Papa, **David et Bertrand**.

A **ma grand-mère**, Merci d'être venue pour ma thèse. Merci pour ton soutien. J'espère que tu es fière de ton TOUBI aujourd'hui. Merci pour avoir tout tenter pour me transmettre ton clapet.

*A tous les autres membres de ma famille, Merci pour votre présence et ces moments passés ensemble. Merci plus particulièrement à **Annie et Manon** d'être venues pour ma soutenance, c'était important pour moi que vous soyez à mes côtés aujourd'hui.*

A mes amis et mes co-internes

*A **Mathilde**, Merci pour toutes ses années passées ensemble. Tu as toujours été là pour moi et je pense que tu le seras toujours, je te remercie pour ça. Merci d'avoir accepté de former avec moi ce merveilleux binôme de travail, et uniquement de travail. Merci d'avoir pédaler plus fort que moi sur le tandem. Merci à tes sœurs, Hélène et Fred, et tes parents de m'avoir si bien accueillie dans votre famille, je m'y sens toujours bien. Merci de m'avoir transmis ta passion des chats. Je pourrais encore te remercier pour mille choses, mais je sais que tu n'aimes pas trop les démonstrations.*

*A **Marlène**, Merci d'être toujours là pour moi au quotidien. Tu es un soutien incroyable pour moi, je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu as fait pour moi ces dernières années. Toujours là pour me remonter le moral ou partager des bons moments. Merci pour tes conseils dans tout ce que j'entreprends. Merci pour ta franchise, ta bienveillance et ta conscience professionnelle remarquable.*

*A **Lucas**, Merci pour ces années vécues à tes côtés. Merci d'avoir su être là dans les pires moments mais aussi dans les meilleurs. Merci de me rappeler régulièrement qu'il n'y a pas que le travail dans la vie, et de me faire vivre tant de moments de rigolades ou fous rires. Merci à Débo pour sa gentillesse et son humour, et merci à elle de te supporter à présent.*

*A **Camille C**, Merci pour ta douceur, tes conseils avisés, ton écoute, ta gentillesse et ton amitié. Merci pour tous ses bons moments qu'on a pu partager, ici, à Angoulême ou à Royan, j'espère qu'il y en aura d'autres. Merci de m'avoir si bien intégrée dans ta famille, Marie ma deuxième maman, et Baya ma troisième sœur. Merci à David, pour toutes ses discussions sur le sens de la vie et l'écologie. Et surtout merci à ma petite Adèle d'être si mignonne.*

*A mes copains rueillois, **Ju, Dudu et Mouss**, mes Bro'. Merci de m'avoir permis de grandir à vos côtés. Merci pour tous ces bons moments partagés. Merci d'être toujours là pour moi malgré la distance qui nous sépare. **Camille N et Sarah**, Merci pour toutes nos années lycées. Merci d'avoir su rester vous-même et d'être toujours là pour moi.*

*A mes supers copines, **Maguette, Juju et Sophie**, Merci d'être là au quotidien. Merci pour tous ces bons moments passés ensemble. Merci pour votre écoute, vos conseils avisés, vos débriefs et nos soirées Miss France. C'est une chance de vous avoir rencontré.*

*A mes collocs successifs, **Alexandra**, Merci pour ces années vécues ensemble. Merci d'avoir été une si bonne copine et d'avoir accepté de partager avec moi autant de bons moments. A **Ben** pour ces moments géniaux ensemble et de m'avoir fait découvrir un autre monde. A **Dorian**, merci pour ces heures passées dans notre groupe de travail pour cette dernière ligne droite. Et merci pour nos futurs moments de collocation.*

*A mes co-internes de meilleure promo et amies, **Marie et Paulina**. Marie, merci d'avoir traversé l'internat avec moi. On a su être là l'une pour l'autre, que ce soit sur le plan professionnel ou personnel et je te remercie de ton soutien. Paulina, merci pour tous ces bons moments passés ensemble autour d'un thé ou d'un verre de vin. Ces moments sont très importants pour moi. J'ai hâte de travailler à nouveau à vos côtés en tant que chef de clinique. A **Elisabeth**, merci pour ta gentillesse et ta franchise.*

*A mes autres co-internes devenus mes amis : **Manon Re**, pour nos fous rires, nos goûts musicaux communs, ton écoute et tes conseils, et de m'avoir transmis ta passion des roulés aux saucisses.*

Megane, merci pour tous ses bons moments et ses blancs secs partagés avec toi, ici ou ailleurs, **Gisèle** pour tous ce que tu m'as appris et pour nos bons moments partagés au travail et à l'extérieur, **Piouiou**, pour nos discussions infinies et ton soutien. **Helene D** pour toutes nos soirées filles, notre séjour à Atlanta et ton soutien. **Charlotte T**, merci de ton implication en tant que co-référente, ta gentillesse et ta bienveillance. **Soraya**, merci pour ta gentillesse et ton soutien, j'ai hâte de travailler avec toi. **Hind** pour nos fous rires à Asler et tes négociations. Merci à tous les autres: **Odile, Aurélie B, Kristina, Amélie W, Clémentine, Danielle, Vincent, Pauline S** et tous les petites que je n'ai pas pu connaître mieux... J'espère avoir été une bonne référente de filière pour vous.

A mes copines (et collègues) de labo, **Julie M** pour ta douceur, ton écoute, tes conseils et ta gentillesse. Cœur, Cœur, Cotillons. A **Rachel**, pour m'avoir transmis ta passion de la science et embarquée avec tant d'excitation dans le doux monde des chémokines.

Aux carcassonnais, merci pour mon premier semestre d'internat qui n'aurait pas pu mieux commencer. Merci pour tous ses moments de joie, de fêtes et ces week-ends. A mes copains rencontrés au fil de l'internat, **Hélène M, Justine L, Anne-So, Senam, Manon Ri, Minh, Romain, Benoit F...**

Aux équipes médicales et paramédicales,

Aux médecins du service de rhumatologie de Lapeyronie : A **Gaël**, merci pour ta pédagogie et ta formation en échographie. J'ai énormément apprécié travailler à tes côtés. Merci pour ta gentillesse et ton écoute. Je suis ravie de pouvoir continuer à me former à tes côtés pendant mon clinicat. A **Eric Thomas et Jean David**. A mes chefs de cliniques successives : Merci à **Charlotte H** pour ton encadrement, tes conseils et ta gentillesse, tu es un modèle pour moi ; **Sarah M** pour m'avoir appris toutes les bases de la rhumatologie, merci à **Céline V & Hélène C** pour tout ce que vous m'avez appris et de m'avoir montré qu'on peut toujours travailler dans la bonne humeur et avec une bonne tape sur l'épaule, **Anaiz N** pour ta gentillesse et ta rigueur, **Marlene G** pour tes enseignements et ta gentillesse.

Aux médecins du service de rhumatologie de Nîmes : Au **Pr Cécile Gaujoux-Viala**, Merci pour votre disponibilité et vos conseils lors de mon stage dans votre service. Merci pour votre encadrement. Au **Dr Flaisler**, merci pour votre enseignement.

A l'équipe d'infectiologie de Raymond Poincaré : Merci à **Aurélien D** pour ton soutien et de m'avoir permis de venir en inter CHU dans ton service, j'ai beaucoup appris à tes côtés. Merci à **Benjamin D et Simon B**, pour m'avoir appris tant de choses en infectiologie, et de m'avoir permis de passer de si bons moments durant mon stage. Merci au **Pr Perronne** de m'avoir accueillie dans son service. Merci à **Morgan M** et toutes les autres personnes rencontrées durant ce semestre.

A l'équipe médicale et paramédicale de neurologie à Carcassonne et plus particulièrement au Dr Attane, de m'avoir appris à être interne, et de m'avoir formée en neurologie.

A mes externes, **Pierre et Marie** pour ses fous rires et leurs sublimes photomontages.

A toutes **les secrétaires, cadres, IDE et AS de la rhumatologie de Lapeyronie** pour votre travail au quotidien, vos services rendus. J'ai hâte de vous retrouver et travailler à vos côtés.

Pour finir, parce que je vous ai déjà tous au moins une fois bassiné avec ça, merci à **MON CHAT**.

Table des matières

Résumé.....	21
Introduction	22
Données de la littérature	24
Partie 1 : Perforation digestive et diverticulite	24
I) Rappel de l'anatomie du système digestif	24
II) Perforations digestives.....	26
II-A) Définitions des perforations digestives.....	26
II-B) Epidémiologie des perforations digestives.....	26
II-C) Physiopathologie des perforations digestives.....	27
II-D) Etiologies des perforations digestives.....	28
II-D) Diagnostic et prise en charge des perforations digestives.....	29
III) Diverticulite sigmoïdienne aiguë et maladie diverticulaire	30
III-A) Définitions : diverticulose, maladie diverticulaire et diverticulite	30
III-B) Epidémiologie de la maladie diverticulaire et de la diverticulite	31
III-C) Physiopathologie de la maladie diverticulaire et de la diverticulite	32
III-D) Diagnostic et prise en charge de la maladie diverticulaire et des diverticulites.....	36
IV) Perforations digestives sur diverticulite	37
IV-A) Définition d'une perforation digestive sur diverticulite.....	37
IV-B) Epidémiologie des perforations digestives sur diverticulite	37
IV-C) Physiopathologie des perforations digestives sur diverticulite	38
IV-D) Diagnostic et prise en charge des perforations digestives sur diverticulite.	42
Partie 2 : Perforations digestives dans la polyarthrite rhumatoïde	43
I) Epidémiologie et facteurs de risque de perforations digestives dans la polyarthrite rhumatoïde.	43
I-A) Epidémiologie des perforations digestives dans la polyarthrite rhumatoïde.	43
I-B) Facteurs de risque de perforation digestive dans la polyarthrite rhumatoïde	45
II) Impact des traitements de fond sur les perforations digestives dans la PR.....	47
II-A) Traitements conventionnels.....	47
II-B) Tocilizumab.....	48
II-C) Anti-TNF α	53
II-D) Rituximab	54
II-E) Abatacept.....	56
II-F) JAK-inhibiteurs	57

I)	Organisation de l'épithélium digestif et du système immunitaire local.....	58
I-A)	L'épithélium digestif, une barrière physique	58
I-B)	Organisation du système immunologique au sein de la muqueuse intestinale.....	59
II)	Réponse inflammatoire de la muqueuse intestinale	61
II-A)	Réponse tolérogénique survenant lors de la rencontre avec un micro-organisme de la flore commensale	61
II-B)	Réponse inflammatoire survenant lors de la rencontre d'un micro-organisme pathogène..	62
III)	Impact spécifique des cytokines sur la muqueuse intestinale.....	64
III-A)	Rôle des cytokines dans la genèse des diverticulites ou des perforations digestives.....	64
III-B)	Rôle spécifique de l'IL-6 sur la muqueuse digestive.....	65
III-C)	Rôle spécifique du TNF- α sur la muqueuse digestive.....	68
	Etude personnelle	70
I)	Objectifs	70
II)	Matériels et méthodes	72
II-A)	Bases de données	72
II-B)	Variables d'intérêt, gestion des données manquantes et définitions.....	76
II-C)	Identification des événements indésirables d'intérêts	79
II-D)	Recueil de données concernant les événements indésirables d'intérêt	80
II-E)	Analyses statistiques.....	82
III)	Résultats	84
III-A)	Caractéristiques des patients	84
III-B)	Identification des événements indésirables d'intérêt.....	89
III-C)	Facteurs de risque de survenue d'événements indésirables digestifs	92
III-D)	Incidence des événements digestifs et risque selon le traitement de fond	115
III-F)	Risque de mortalité.....	146
IV)	Discussion	148
IV-A)	Interprétation et confrontation aux données de la littérature.....	148
IV-B)	Intérêt et limite de l'utilisation d'un score de propension	165
IV-C)	Forces et limites de l'étude	170
IV-D)	Perspectives	172
	Conclusion.....	175
	Bibliographie	179
	Annexes.....	187

Liste des abréviations

25-OH vit D = 25-hydroxyvitamine D	JaKi = inhibiteur de Janus kinase
ABA = abatacept	LB = lymphocyte B
ACR = American College of Rheumatology	LEF = léflunomide
ADA = adalimumab	LT = lymphocyte T
AINS = anti-inflammatoire non stéroïdien	MICI = maladie inflammatoire chronique de l'intestin
ATCD = antécédent	mL = millilitre
CD = cellule dendritique	MTX = méthotrexate
CMH = complexe majeur d'histocompatibilité	n = nombre de patients
CMV = cytomégalovirus	OR = Odd Ratio
CTC = corticoïdes	PNE = polynucléaire éosinophile
CTZ = certolizumab pegol	PNN = polynucléaire neutrophile
CRP = Protéine C-Réactive (C-reactive Protein)	PR = polyarthrite rhumatoïde
csDMARD = traitement de fond conventionnel synthétique	RGO = reflux gastro-œsophagien
DAS-28 = score d'activité de la maladie 28 sites articulaires (Disease Activity Score 28)	RR = risque relatif
EI = événement indésirable	RTX = rituximab
ETN = étanercept	SC = sous cutané
FR = facteur rhumatoïde	SFR = société française de rhumatologie
HAQ = Health Assessment Questionnaire (évaluation de la fonction)	SIDA = syndrome d'immunodéficience acquise
HCQ = hydroxychloroquine	SNA = système nerveux autonome
HR = hazard ratio	SSZ = sulfasalazine
IC95 = intervalle de confiance à 95%	SUDD = maladie diverticulaire symptomatique non compliquée (Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease)
ICC = index de comorbidité de Charlson	TCR = récepteur des lymphocytes T (T Cell Receptor)
IEC = cellule épithéliale intestinale (Intestinal Epithelial Cell)	TCZ = tocilizumab
IFN = interféron	TDM = tomodensitométrie
IFX = infliximab IgA = immunoglobuline A	TGF = facteur de croissance transformant (Transforming Growth Factor)
IL = interleukine	TNF = TNF α = facteur de nécrose tumorale (Tumor Necrosis Factor)
IMC = indice de masse corporelle	TNFi = anti-TNF α = Inhibiteur du TNF
IPP = inhibiteur de la pompe à protons	T_{Reg} = LT régulateur
ISRS = inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	tsDMARD = traitement de fond synthétique ciblé
IV = intraveineux	

Résumé

Introduction. Il existe un risque de perforation digestive chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) traités par tocilizumab (TCZ) en comparaison aux traitements conventionnels synthétiques (csDMARDs) ou aux anti-TNF α (TNFi) (2,3). Néanmoins, une étude plus récente n'a pas retrouvé d'augmentation de ce risque en comparaison aux TNFi ni aux autres biothérapies (rituximab (RTX) ou abatacept (ABA)) (4). Notre objectif était de comparer le risque de diverticulite et de perforation digestive sous TCZ en comparaison au RTX et à l'ABA dans la PR à partir des données des registres de la société française de rhumatologie (SFR).

Patients et méthodes. Nous avons analysé les données de patients atteints de PR (répondant aux critères ACR 1987), suivis prospectivement dans 3 registres français évaluant l'efficacité et la tolérance du TCZ (REGATE), du RTX (AIR-PR) et de l'ABA (ORA) dans 107 centres français, de septembre 2005 à août 2013. Parmi les événements indésirables (EI) recensés, nous avons identifié les EI correspondant à des diverticulites ou des perforations digestives, puis nous avons collecté les données cliniques et paracliniques de ces EI à partir d'une fiche de recueil de donnée établie a priori et envoyée dans les différents centres. Nous avons comparé le risque de diverticulite et de perforation digestive sous TCZ en comparaison aux autres biothérapies (RTX et ABA « poolés »), après pondération sur l'inverse du score de propension visant à contrôler l'éventuel biais d'indication portant sur le possible choix préférentiel entre les biothérapies selon les caractéristiques et facteurs de risque propres du patient (variables incluses dans le score de propension : âge, sexe, diabète, néoplasie, score de comorbidité de Charlson, nombre de DMARDs et d'anti-TNF antérieurs, antécédent d'anti-TNF, durée d'évolution de la PR, corticothérapie à l'inclusion, association à un traitement de fond conventionnel, DAS28 moyen durant le suivi).

Résultats. Parmi 4501 patients inclus (exposition 12 700,8 patients-années (PA)), nous avons identifié 41 diverticulites et 19 perforations digestives, correspondant respectivement à une incidence de 3,23 et 1,50/1000 PA dans la population totale, et plus spécifiquement à 5,3 et 2,3/1000 PA sous TCZ. A partir des données pondérées sur l'inverse du score de propension, nous avons identifié une augmentation du risque de diverticulite (Odd ratio (OR) 4,0 [2,6-6,3], $p < 0,0001$), de perforation digestive toutes causes (OR 3,4 [1,9-6,1], $p < 0,0001$) et de perforation digestive secondaire à une diverticulite (OR 4,2 [2,1-8,6], $p < 0,0001$) sous TCZ. Il n'y avait pas d'augmentation du risque de perforation digestive due à une étiologie autre que la diverticulite. Ces EI survenaient plus précocement après la précédente perfusion (24,5+/-18,4 vs 58,6+/-49,2 jours, $p = 0,01$), avec une présentation clinique atypique (ralentissement du transit = 30% vs 0%, $p = 0,04$) et un syndrome inflammatoire moins important (CRP 31,2+/- 58,4 vs 88,2+/-89,6 mg/L, $p = 0,005$) sous TCZ.

Conclusion. Le TCZ est associé à une augmentation du risque de survenue de diverticulite, de perforation digestive et de perforation digestive secondaire aux diverticulites mais pas aux autres étiologies. Notre étude confirme l'augmentation du risque de perforation digestive chez les patients atteints de PR traités par TCZ qui pourrait s'expliquer par une augmentation du risque de diverticulite avec une présentation clinique atypique.

Introduction

Les perforations digestives basses sont des événements rares dans la population générale, avec une incidence estimée à 0,04/1000 personnes-années en Europe (1). Le risque de perforation digestive augmente avec l'âge et l'exposition à certains médicaments tels que les corticoïdes ou les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS). Dans la plupart des cas, les perforations digestives sont dues à une inflammation ou une infection d'un diverticule sigmoïdien, également appelée diverticulite sigmoïdienne aiguë ou sigmoïdite.

Dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), les cas de perforation digestive étaient fréquents dans l'ère pré-biothérapie et représentaient une des principales causes de décès. Ces perforations digestives étaient liées d'une part à l'exposition plus importante aux AINS et/ou aux corticoïdes (CTC), mais également aux atteintes digestives des vascularites rhumatoïdes ou d'amylose. Depuis l'utilisation des biothérapies, l'incidence des perforations digestives dans la PR a diminué. Néanmoins, le programme de développement clinique du tocilizumab (TCZ), une biothérapie ciblant le récepteur de l'interleukine-6 (IL-6R), dans la PR a identifié un risque important de développement de perforation digestive. Dès lors, des études « en vraie vie » se sont intéressées à évaluer ce risque. Ainsi, 2 études de registres ont retrouvé un risque augmenté de perforations digestives basses chez des patients atteints de PR traités par TCZ en comparaison aux traitements de fond conventionnels (csDMARDs) (2) ou en comparaison aux anti-TNF α (3). En revanche, une étude de registre plus récente n'a pas retrouvé d'augmentation de risque de perforation digestive chez les patients traités par tocilizumab en comparaison aux patients traités par anti-TNF α ou aux autres biothérapies telles que l'abatacept ou le rituximab (4). Par ailleurs, aucune de ces études ne s'est intéressée à la cause de ces perforations digestives, et plus particulièrement aux diverticulites chez les patients traités par TCZ.

C'est pourquoi nous nous sommes intéressés au risque de diverticulite et de perforation digestive chez les patients atteints de PR traités par TCZ en comparaison aux patients traités par rituximab (RTX) ou par abatacept (ABA), à partir des données des registres nationaux de la société française de rhumatologie (SFR).

Dans ce travail nous allons dans un premier temps rappeler quelques généralités sur les perforations digestives et les diverticulites dans la population générale. Puis nous nous intéresserons plus particulièrement aux données de la littérature concernant le risque de perforation digestive et de diverticulite dans la PR. Nous tenterons ensuite de comprendre l'impact des traitements de fond de la PR sur la muqueuse digestive à travers une revue de la littérature sur l'impact des cytokines sur

l'immunité de la muqueuse intestinale. Enfin, nous présenterons les résultats de notre étude personnelle s'intéressant au risque de diverticulite et de perforation digestive chez les patients atteints de PR traités par TCZ en comparaison au RTX et à l'ABA à partir des données extraites des registres nationaux de la société française de rhumatologie (SFR) : REGATE, AIR-PR et ORA.

Ce travail est également disponible sous forme « article » (Annexe 1) rédigé en vue d'une soumission pour publication. Il a également été présenté sous forme d'un poster lors du congrès de l'American College of Rheumatology (ACR) 2019 à Atlanta, et sous forme de communication orale au congrès français de la SFR en 2019.

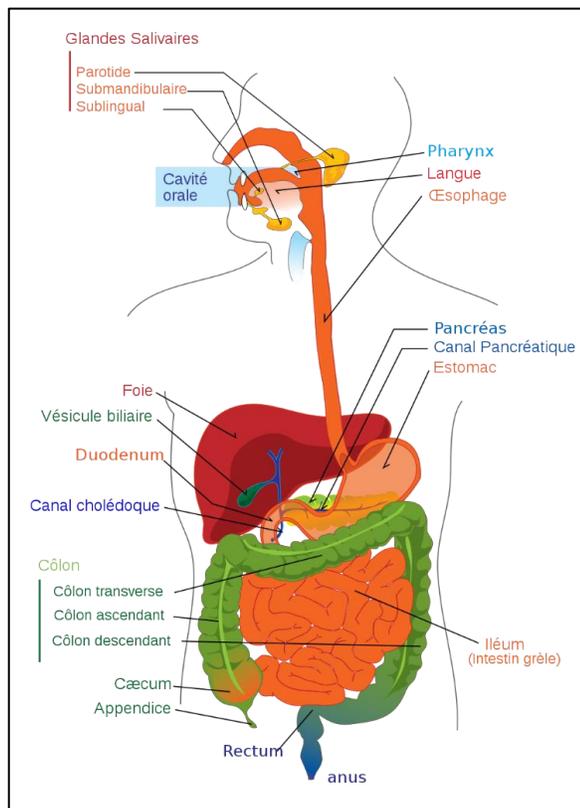
Données de la littérature

Partie 1 : Perforation digestive et diverticulite

Dans cette première partie nous allons rappeler quelques généralités sur les perforations digestives. Le terme « perforation digestive » est un terme plutôt général et non adapté puisque plusieurs affections peuvent aboutir à une perforation digestive, chacune avec un mécanisme physiopathologique et des facteurs de risque différents. C'est pourquoi, nous détaillerons ensuite plus spécifiquement l'épidémiologie, la physiopathologie et la prise en charge des diverticulites, puis plus particulièrement, des perforations secondaires à une diverticulite.

I) Rappel de l'anatomie du système digestif

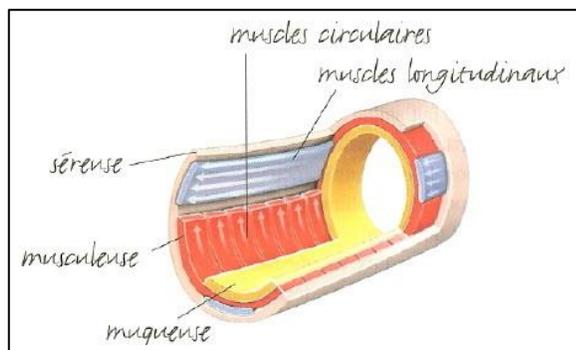
Figure 1 : Anatomie du système digestif



D'amont en aval, le système digestif est composé de l'estomac, du duodénum, du jéjunum, de l'iléum, de l'appendice, du côlon et du rectum (figure 1). Le système digestif peut être séparé en système digestif haut, situé avant le ligament de Treitz (au niveau de l'angle duodéno-jéjunal) et système digestif bas après le ligament de Treitz.

La lumière gastro-intestinale permet de contenir et d'absorber les aliments. La colonisation microbienne varie selon la localisation et augmente en distalité. Ainsi, l'estomac est l'organe qui contient le moins de germes, soit moins de 10^3 bactéries/mL puis la colonisation microbienne augmente progressivement pour atteindre 10^7 bactéries/mL au niveau de l'iléon terminal et 10^{12} bactéries/mL au niveau du colon. La composition microbienne du tube digestif est également variable selon la localisation. Le bol alimentaire progresse dans l'œsophage grâce aux mouvements de péristaltisme, et dans l'intestin grâce aux mouvements de segmentation. Les mouvements de segmentation sont des mouvements de l'intestin provoqués par la contraction et la relaxation des muscles circulaires intestinaux. Contrairement au mouvement de péristaltisme de l'œsophage qui permet une avancée unidirectionnelle du bol alimentaire, la segmentation de l'intestin fait progresser le chyme (= bouillie formée par la masse alimentaire au moment où elle passe dans l'intestin, après avoir subi l'action de la salive et du suc gastrique) dans les deux sens.

Figure 2 : Anatomie de la paroi musculaire du colon



La paroi du côlon est constituée, de dedans en dehors, d'une muqueuse, d'une sous-muqueuse, d'une musculuse et d'une séreuse (figure 2). La muqueuse est constituée d'une couche mince de cellules épithéliales (épithélium digestif), d'une couche de tissu conjonctif (lamina propria) et d'une couche mince de cellules musculaires (musculaire muqueuse). La sous-muqueuse est une couche de tissu conjonctif qui entoure la muqueuse. Elle est constituée de glandes muqueuses, de vaisseaux sanguins, de vaisseaux lymphatiques et de nerfs. La musculuse est située juste après la sous-muqueuse. C'est une couche épaisse de muscle. Elle est formée d'un anneau interne de fibres musculaires circulaires et

d'un anneau externe fait de longues fibres musculaires qui entourent la paroi du côlon. La séreuse est la couche externe du côlon.

La vascularisation du côlon se fait par les vaisseaux mésentériques mais également par la vasa-recta qui vascularise principalement la muqueuse et la sous-muqueuse qui ensuite pénètrent la couche musculaire interne. Le colon est innervé par le système nerveux entérique qui fait partie du système nerveux autonome (SNA) et qui contrôle le côlon indépendamment du système nerveux central et périphérique. Ce système nerveux entérique est situé entre les fibres musculaires et longitudinales de la musculature.

II) Perforations digestives

II-A) Définitions des perforations digestives

Chaque organe creux du tube digestif peut se perforer, libérant ainsi du contenu digestif, gastrique, intestinal ou colique, dans l'espace péritonéal et conduisant à une péritonite dite-secondaire en opposition à une péritonite primaire (résultant d'une translocation bactérienne, d'une propagation hématogène, d'une contamination iatrogène de l'abdomen sans lésion macroscopique du tractus gastro-intestinal).

II-B) Epidémiologie des perforations digestives

Dans une étude rétrospective analysant les motifs d'admissions aux urgences dans 81 hôpitaux aux États-Unis entre 1997 et 2000, les péritonites secondaires représentaient 9,3 pour 1000 admissions, avec une mortalité globale estimée à 6% (5). D'autres études ont montrés qu'il s'agissait d'une manifestation grave responsable d'un décès dans 30 à 50% des cas (6). La mortalité est variable selon les études puisqu'elle augmente avec les comorbidités du patient (âge, antécédents cardio-vasculaire, hépatiques, rénaux et neurologiques), le délai de prise en charge chirurgicale (>24h), l'extension de la péritonite, et qu'elle diminue lorsque la perforation survient au niveau de l'appendice (7). Les péritonites secondaires résultent d'une perforation (7):

- De l'estomac ou du duodénum dans 8 à 18% des cas
- Du tractus hépato-biliaire dans 1 à 6% des cas
- De l'intestin grêle dans 7 à 13% des cas

- De l'appendice dans 31 à 50% des cas
- Du colon dans 15 à 32% des cas
- De localisation indéterminée dans 24% des cas

II-C) Physiopathologie des perforations digestives

Une perforation digestive résulte d'une lésion de l'épaisseur totale du tube digestif. Dans certains cas, une lésion partielle du tube digestif peut dans un second temps évoluer vers une lésion totale du tube digestif et vers la perforation. Une lésion du tube digestif peut conduire à une péritonite ou à la formation d'un abcès. Les lésions de l'épaisseur totale du tube digestif peuvent survenir dans le cadre:

- D'une perforation directe en rapport avec
 - o Un geste chirurgical ou endoscopique (particulièrement en cas de cautérisation chirurgicale)
 - o Une lésion traumatique (plaie par voie externe)
- D'une obstruction gastro-intestinale : la perforation se produit en amont de l'obstruction, lorsque la pression intra-intestinale dépasse la pression de perfusion tissulaire, conduisant à l'ischémie tissulaire puis la nécrose.
- D'une néoplasie par envahissement de l'épaisseur totale de la paroi intestinale
- Spontanée, liée à des modifications inflammatoires ou à une altération du tissu intestinal secondaires à certains traitements ou à des maladies du tissu conjonctif
- D'une ischémie dans les suites d'une embolie, d'une sténose artérielle sévère, d'une hypotension systémique ou d'une thrombose veineuse.
- D'une ulcération du tissu digestif, principalement dans les cas de perforation œsophagienne, gastrique ou duodénale, secondaires à des ulcères peptiques, à l'usage d'agents corrosifs ou de certains traitements.

Contrairement aux péritonites primaires qui sont le plus souvent mono-bactériennes, les péritonites secondaires sont plutôt polymicrobiennes. Les types et la quantité de bactéries varient avec la localisation de la perforation. Les bactéries sont ensuite reconnues par le système immunitaire inné, ce qui mène à un afflux de macrophages durant la phase initiale et conduit à la production de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α et l'IL-6. Les polynucléaires neutrophiles (PNN) affluent dans les 2 à 4h et représentent la quasi-totalité du type cellulaire présent dans la cavité péritonéale après 24 à 48h. La destruction des bactéries libère des lipopolysaccharides et d'autres composants cellulaires qui entretiennent la réponse inflammatoire. D'autres médiateurs pro-inflammatoires lipidiques

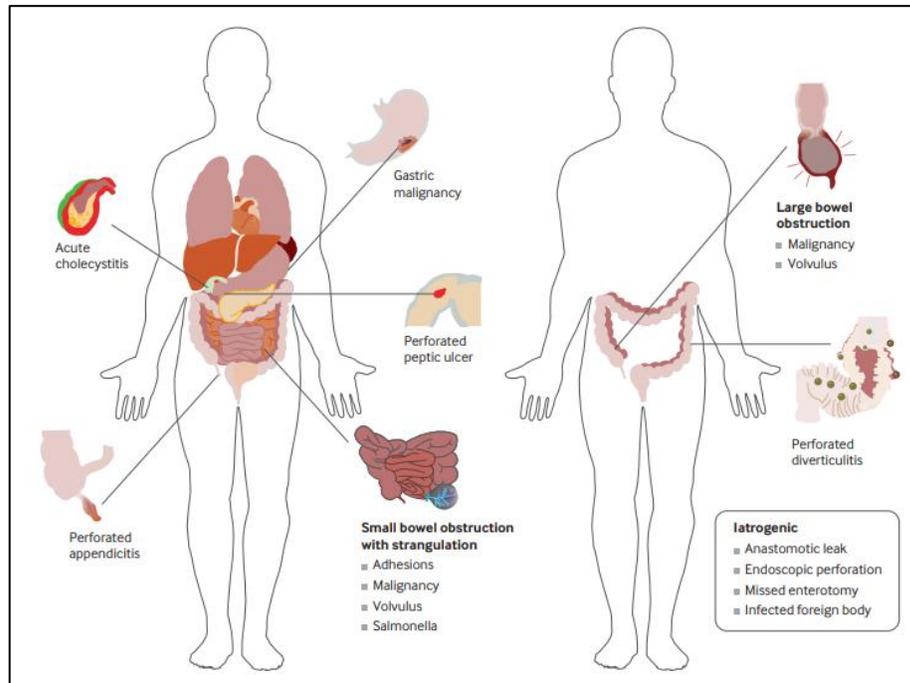
(leucotriènes, prostaglandines) s'associent aux cytokines pro-inflammatoires et au complément pour promouvoir le chimiotactisme leucocytaire.

II-D) Etiologies des perforations digestives

De nombreuses étiologies peuvent être à l'origine de perforations digestives (figure 3) :

- Geste chirurgical ou endoscopique. L'incidence des perforations digestives augmentent avec la complexité du geste. Les perforations digestives sont moins fréquentes lorsqu'il s'agit d'un geste diagnostique que d'un geste thérapeutique (8). Elles surviennent plus volontairement lorsqu'il existe une pathologie sous-jacente.
- Lésion traumatique ou pénétrante
- Traitements médicamenteux : AINS, aspirine, et corticoïdes sont associés à un risque de perforation du colon sur diverticulite ; AINS, antibiotiques et supplémentation potassique sont associés à un risque de perforation d'ulcère œsophagien
- Ingestion de produits caustiques
- Ingestion de corps étrangers : objets tranchants, aliments « tranchants » (exemple : arêtes de poisson), bézoard gastrique...
- Vomissement violent (syndrome de Boerhaave)
- Hernie ou volvulus intestinal
- Maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI)
- Appendicite (30% des appendicites (9))
- Ulcère peptique
- Diverticulite
- Ischémie mésentérique
- Infection : fièvre typhoïde, tuberculose digestive, schistosomiase, colite à CMV...
- Cancer digestif
- Connectivites : Ehlers-Danlos, collagénose, vascularites...

Figure 3: Etiologies des péritonites secondaires sur perforation digestive, d'après Ross et al. 2018 (7)



II-D) Diagnostic et prise en charge des perforations digestives

Les perforations digestives doivent être suspectées devant un tableau clinique évocateur ou devant la présence d'air libre en dehors de la lumière digestive présente sur des imageries réalisées pour explorer des douleurs abdominales ou d'autres symptômes digestifs. Les manifestations cliniques dépendent de l'organe touché, mais également du contenu digestif libéré (air, sucs gastriques, matières fécales...) et de la capacité de l'environnement à contenir cette perforation (perforations rétropéritonéales plus facilement contenues par exemple).

Les manifestations cliniques sont donc variables :

- Douleurs abdominales ou thoraciques pouvant entraîner un tableau clinique d'abdomen chirurgical (défense, contracture...)
- Masse abdominale, traduisant la formation d'un abcès, principalement en cas de diverticulite
- Sepsis

Les manifestations biologiques sont aspécifiques : syndrome inflammatoire (élévation des globules blancs, et de la CRP), troubles ioniques, insuffisance rénale, cytolyse et cholestase hépatique, élévation de l'amylase. Les patients sous immunosuppresseur ou anti-inflammatoire peuvent avoir des tableaux

peu bruyants. Les perforations digestives peuvent se présenter de manière aiguë ou du manière indolente (en cas de formation d'abcès ou de fistule intestinale). La confirmation diagnostique se fait habituellement par l'imagerie, mais dans certains cas, une exploration chirurgicale de l'abdomen est nécessaire pour confirmer cette perforation digestive.

Le scanner abdomino-pelvien est utile pour :

- Le diagnostic de perforation digestive : mise en évidence d'un pneumopéritoine, d'un pneumomédiastin, d'une péritonite, d'un abcès intra-abdominal ou intra-médiastinal, d'une fistule gastrointestinale
- La localisation de la perforation digestive
- Préciser l'étiologie de la perforation digestive

Le traitement des perforations digestives dépend de la cause de la perforation. Il peut être médical et conservateur dans certains cas, principalement lorsque la perforation est contenue, ou en cas de formation de fistule gastro-intestinale. Une approche conservatrice consiste en un traitement antibiotique associé à un drainage et un apport nutritionnel. La plupart des patients vont cependant nécessiter une prise en charge chirurgicale pour lavage péritonéale et traitement de la perforation digestive.

Les perforations digestives sont des manifestations peu fréquentes mais graves, pouvant intéresser le système digestif haut ou bas. Elles constituent des urgences diagnostiques et chirurgicales.

Les perforations digestives peuvent être secondaires à de nombreuses étiologies et la physiopathologie n'est donc pas la même selon l'étiologie. Ainsi, il est plus juste de s'intéresser aux étiologies responsables de perforations digestives.

Dans la suite de notre travail, nous nous intéresserons plus particulièrement aux perforations digestives liées aux diverticulites

III) Diverticulite sigmoïdienne aiguë et maladie diverticulaire

III-A) Définitions : diverticulose, maladie diverticulaire et diverticulite

La maladie diverticulaire regroupe l'ensemble des manifestations pouvant survenir à partir de la formation d'un diverticule dans le colon sigmoïde : diverticulose, maladie diverticulaire symptomatique non compliquée, diverticulite non compliquée, diverticulite compliquée (Tableau 1). La diverticulose

se traduit par la formation de diverticule ou de hernie au sein de la muqueuse et de la sous-muqueuse à travers le muscle circulaire du colon. Une diverticulite est une inflammation localisée d'un diverticule.

Tableau 1: Définitions du spectre de la maladie diverticulaire

Maladies	Définitions
Diverticulose	Diverticules asymptomatiques
Maladie diverticulaire	Diverticulose symptomatique, c'est-à-dire ayant entraîné une diverticulite, une hémorragie, une fistule, une sténose, une perforation
Maladie diverticulaire symptomatique non compliquée (SUDD)	Douleurs et troubles du transit chroniques chez des patients présentant une diverticulose et en l'absence de signes d'inflammation diverticulaire
Diverticulite non compliquée	Inflammation localisée d'un diverticule
Diverticulite compliquée	Diverticulite associée à des complications de type fistule, occlusion intestinale, phlegmon/abcès, perforation ou saignement

III-B) Épidémiologie de la maladie diverticulaire et de la diverticulite

La diverticulose touche environ 40% des adultes (10), autant les hommes que les femmes (11). Le risque de diverticulose augmente avec l'âge, ainsi plus de la moitié des patients âgés de plus de 60 ans présentent une diverticulose (12). Les modifications de la matrice extra-cellulaire et l'altération de la structure du collagène expliquent l'augmentation de l'incidence avec l'âge (13). Environ 5% des patients présentant une diverticulose vont présenter un épisode de diverticulite, dont seulement 1% semble être confirmé par TDM ou constatation per-opératoire (10). L'incidence des diverticulites reste sous-évaluée car la plupart des études évaluant l'incidence s'intéressent aux diverticulites nécessitant une hospitalisation, alors que les diverticulites peuvent également être prises en charge en ambulatoire (13). Néanmoins, l'incidence des diverticulites ne cesse d'augmenter sur les 20 dernières années, avec une incidence (ajustée sur l'âge et le sexe) estimée à 100 pour 100 000 personnes-années en 1993 et une incidence estimée à 250 pour 100 000 personnes-années en 2007 (14). On observe également une augmentation de 26% des taux d'hospitalisation pour diverticulite aiguë et de 38% des taux de chirurgie pour diverticulite entre 1998 et 2005 (15). Cette augmentation peut s'expliquer par un vieillissement de la population et une modification des comportements alimentaires, mais également par des méthodes diagnostiques plus performantes (13). Les complications des diverticuloses sont une

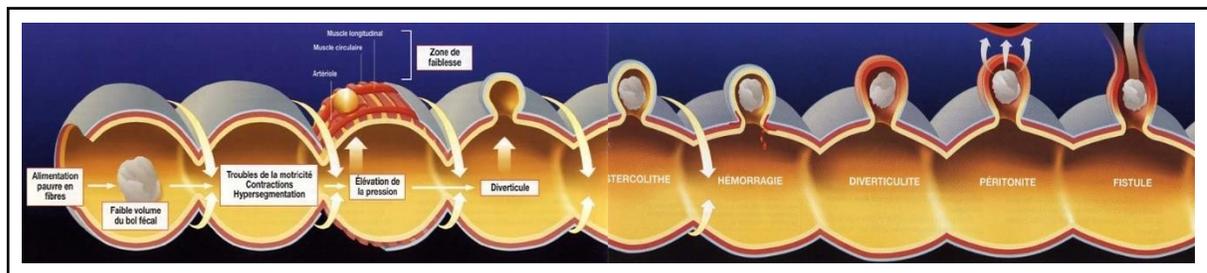
importante cause de morbi-mortalité, responsables de 300 000 hospitalisation par an aux Etats-Unis (16) et 35% d'entre elles conduisent au décès du patient (17).

La diverticulose est une manifestation fréquente dans la population générale. La diverticulose peut se compliquer de diverticulite, dont l'incidence, probablement sous-évaluée, ne cesse d'augmenter sur les dernières années. Cette incidence est évaluée autour de 2,5 pour 1000 personnes-années. La diverticulite et ses complications sont une importante cause de morbi mortalité.

III-C) Physiopathologie de la maladie diverticulaire et de la diverticulite

La physiopathologie de la maladie diverticulaire et de la diverticulite est mal connue et peu étudiée. Classiquement, on décrit des troubles de la motricité, de la contraction et de la segmentation colique, favorisant ainsi des zones de faiblesse au sein desquelles vont se former des diverticules. Le développement d'une diverticulite serait principalement lié à une obstruction d'un diverticule par un « stercolithe », conduisant à une dysbiose bactérienne et à une inflammation de la muqueuse du colon (figure 4).

Figure 4 : Physiopathologie de la maladie diverticulaire



En effet, histologiquement, on retrouve une infiltration de lymphocytes dans la paroi du colon chez les patients présentant une maladie diverticulaire. Le nombre de lymphocytes augmente avec la sévérité de la maladie, ainsi on retrouve des taux très élevés de lymphocytes au sein de la paroi du sigmoïde en cas de diverticulite. Néanmoins, les patients avec diverticulose asymptomatique ont également une infiltration plus importante de lymphocytes au sein de la paroi du colon que les contrôles sains (18). On retrouve également une prolifération plus importante de cellules épithéliales au sein de la crypte chez les patients atteints de maladie diverticulaire comparativement aux contrôles sains (19). Néanmoins, d'autres facteurs semblent jouer un rôle dans le développement de la maladie diverticulaire (tableau 2 et figure 5). Ainsi, la maladie diverticulaire semble être multifactorielle. La diverticulose peut être liée

à une modification de la structure du colon ou de la motilité colique, ainsi qu'au terrain sous-jacent (susceptibilité génétique et maladie du tissu conjonctif principalement). La diverticulite peut être liée à de nombreux facteurs environnementaux, sur un terrain prédisposé (système génétique), mais également liée à une modification du microbiote et/ou du système immunitaire local.

Tableau 2: Facteurs associés à la pathogénèse de la maladie diverticulaire, d'après Schieffer KM et al. 2018 (20)

Diverticulose
Structure du colon Diminution d'épaisseur du muscle circulaire ; élastose
Motilité colique Segmentation ; Altération du système nerveux autonome entérique
Susceptibilité génétique COLQ rs7609897 ; ARHGAP15 rs4662344
Maladie du tissu conjonctif Ehlers-Danlos ; Marfan ; Polykystose rénale
Diverticulite
Facteurs environnementaux Obésité ; Tabac ; Vitamine D ; Consommation de viande rouge ; Lumière UV ; AINS ; Corticoïdes ; Opiacés
Microbiote
Système immunitaire Macrophages CD68 ⁺ CD163 ⁺ ; Transcriptome
Susceptibilité génétique FAM155A rs67153654 ; LAMB4 D435N

III-C-1) Modification de l'épaisseur de la paroi du côlon

Les diverticules du côlon se développent à travers les points de faiblesse de la paroi colique, à l'endroit où les vasa recta pénètrent la couche musculaire circulaire. Ces diverticules ne sont donc constitués que de la muqueuse colique recouverte de séreuse. Ainsi, toutes les pathologies conduisant à un amincissement ou une fragilisation de la paroi du colon sont des facteurs de risque de développer une maladie diverticulaire. C'est le cas par exemple des connectivite type Ehlers-Danlos (20).

III-C-2) Modification de la motilité colique

Les patients atteints de maladie diverticulaire ont un index de motilité du côlon sigmoïde et/ou une force de contraction colique supérieure à ceux observés chez des sujets sains. L'augmentation de la

segmentation colique augmente la pression intraluminaire et participe donc au développement de la maladie diverticulaire. Ainsi, les pathologies augmentant la motilité colique ou altérant le SNA entérique, sont des facteurs de risque de développer une maladie diverticulaire (20).

III-C-3) Susceptibilité génétique

La mise en évidence d'une probable susceptibilité génétique dans la maladie diverticulaire a été permise par 2 importantes études de cohorte de jumeaux européennes (21,22). Ainsi, on estime l'héritabilité globale de la maladie diverticulaire entre 40 et 53%. Depuis, plusieurs variants génétiques ont été identifiés (voir tableau 2) (20).

III-C-4) Facteurs de risque environnementaux

Le régime alimentaire pourrait avoir impact sur le développement de la maladie diverticulaire. Ainsi, on retrouve qu'un régime riche en viande rouge pourrait être un facteur de risque de diverticulite, tandis qu'un régime végétarien ou un régime riche en fibres pourraient être des facteurs protecteurs de diverticulite (20). Un taux bas de vitamine D pourrait également être associé à un risque de diverticulite (moyenne de 25-OH vit D = 29,1 ng/mL chez les patients suivis pour diverticulose non compliquée vs 22,7 ng/mL chez les patients présentant une diverticulite nécessitant une prise en charge chirurgicale, $p=0.002$) (23). Le tabac est également un facteur de risque de diverticulite. Ainsi, dans une large étude de cohorte suédoise, la tabagisme actif chez les hommes était associé à un risque augmenté de diverticulite (HR ajusté = 1,56 [1,42-1,72]) (24). Il a également été rapporté une possible augmentation du risque de diverticulite chez les alcooliques. Ainsi, dans une étude de cohorte danoise de patients alcooliques, le risque relatif estimé de diverticulite était de 2,9 [2,1-4,0] (25). Néanmoins, d'autres études n'ont pas retrouvé d'association entre diverticulite et consommation d'alcool (13). Enfin, l'obésité est également un facteur de risque de développer une maladie diverticulaire, tandis qu'à l'inverse, l'activité physique semble diminuer ce risque. En effet, dans une étude de cohorte portant sur plus de 40 000 patients, et comprenant plus de 800 cas de diverticulite, un indice de masse corporelle (IMC) supérieur ou égal à 30 kg/m² était associé à un risque augmenté de diverticulite (RR ajusté = 1,78 [1,08-2,94] (26). A l'inverse, d'après les données de cette même cohorte, l'activité physique était associée à une diminution du risque de diverticulite (RR ajusté = 0,75 [0,58-0,95]) (27). L'augmentation du risque de diverticulite chez les patients obèses pourrait être liée à l'état inflammatoire chronique de ces patients qui rend leur muqueuse digestive plus fragile (13).

III-C-5) Impact des traitements

Les principaux traitements mis en cause dans la maladie diverticulaire sont les anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les corticoïdes et les opiacés. L'impact de ces traitements sur le risque de perforation secondaire à une diverticulite est bien connu (voir partie IV). Néanmoins, il existe peu d'études évaluant l'impact de ces traitements sur le développement initial de la maladie diverticulaire, et seuls les AINS semblent avoir un impact. Ainsi, toujours à partir des données de la cohorte suédoise, les patients traités régulièrement par aspirine (plus de 2 fois par semaines) ou par AINS avaient un risque augmenté de diverticulite (respectivement : HR ajusté = 1,25 [1,05-1,47] ; HR ajusté = 1,72 [1,40-2,11]), en comparaison aux patients ne prenant jamais d'AINS (28).

III-C-6) Réponse immunitaire inflammatoire

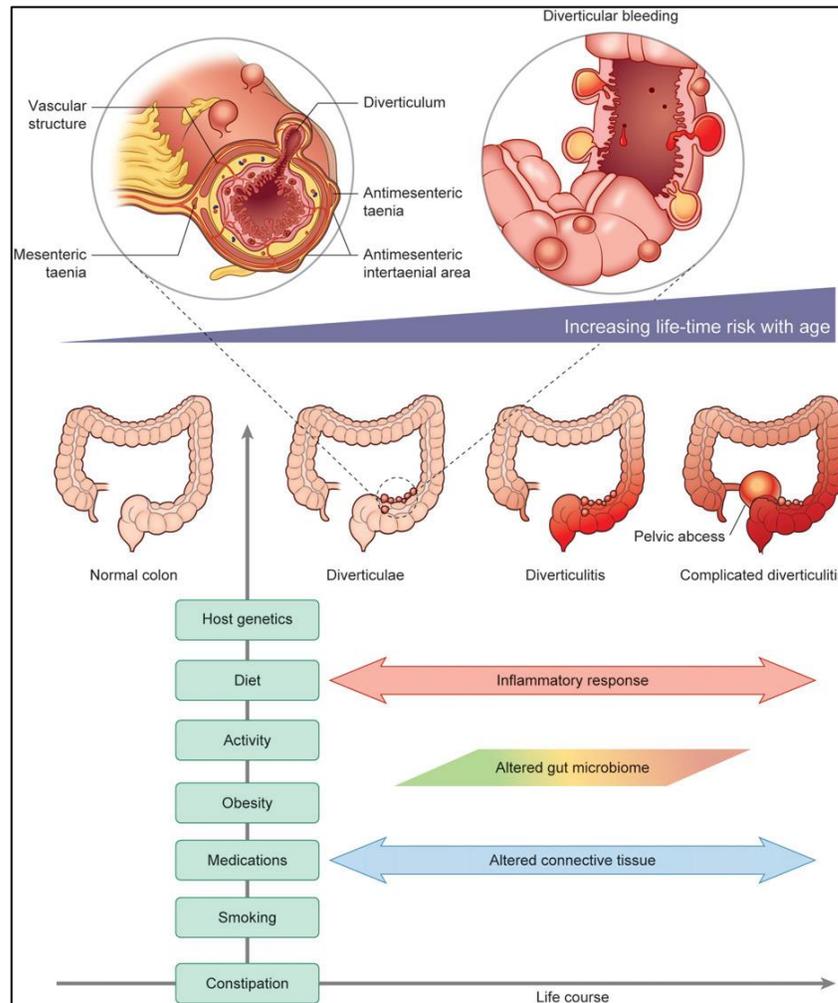
Bien que la diverticulite soit considérée comme une réponse inflammatoire de la muqueuse à une infection bactérienne, la réponse immunitaire de l'hôte en cas de diverticulite n'a été que très peu étudiée. Les macrophages activés CD68⁺CD163⁺ semblent jouer un rôle important dans cette réponse inflammatoire (20). Cette réponse inflammatoire est également confirmée par la mise en évidence de taux élevés de TNF- α ou d'IL-6 dans des biopsies de colon sigmoïde de patients suivis pour une maladie diverticulaire symptomatique non compliquée (29). Par ailleurs, les taux de TNF- α au sein de la muqueuse semblent être corrélés à la sévérité de la maladie diverticulaire, et ce taux diminue durant la guérison (30).

III-C-7) Rôle du microbiote

Récemment, l'étude du microbiote a permis de mieux comprendre son rôle dans le développement de la maladie diverticulaire, mais celui-ci est également étudié comme piste thérapeutique. Les patients atteints de maladie diverticulaire ont une diversité du microbiote fécal plus importante en comparaison aux contrôles, et plus particulièrement une quantité plus importante de *Proteobacteria phylum* (31). L'interaction entre le régime alimentaire, l'activité physique et l'obésité peut également conduire à une modification de microbiote et ainsi aboutir à une réponse inflammatoire du colon conduisant au développement d'une diverticulite (figure 5) (13).

La physiopathologie de la maladie diverticulaire reste mal connue. Toute pathologie favorisant l'amincissement de l'épaisseur colique (maladie du tissu conjonctif) ou augmentant la segmentation colique peut conduire au développement d'une diverticulose et de diverticulite. Différents facteurs (en particulier un régime riche en viande rouge et pauvre en fibre, l'obésité, une exposition alcoolo-tabagique et aux AINS) pourraient contribuer, sur un terrain génétique prédisposé, à l'expression de la maladie.

Figure 5: Illustration de l'influence multifactorielle sur le développement d'une diverticulite à travers le temps, d'après Sørreide et al. 2016 (13)



III-D) Diagnostic et prise en charge de la maladie diverticulaire et des diverticulites

La diverticulose est le plus souvent découverte fortuitement lors de la réalisation d'une coloscopie ou d'un scanner. Il s'agit de la pathologie la plus fréquemment mise en évidence après réalisation d'une coloscopie (12). La diverticulite se manifeste par des douleurs abdominales intenses, localisées en fosse iliaque gauche, associées à des troubles du transit (type diarrhées), de la fièvre et un syndrome inflammatoire biologique. Les imageries, telles que le scanner ou l'échographie, permettent de confirmer le diagnostic mais également de rechercher des signes de complication. Ces complications sont présentes dans environ 25% des cas, avec la formation d'abcès, de perforation, de fistule, ou d'occlusion intestinale. La prise en charge d'une diverticulite non compliquée repose le plus souvent, actuellement, sur un traitement antibiotique, même si plusieurs essais contrôlés randomisés ne

retrouvaient pas de différence dans l'évolution des diverticulites non compliquées traitées par antibiotiques en comparaison à un traitement uniquement symptomatique (32,33). Parmi les patients traités pour des diverticulites non compliquées ou compliquées, respectivement 13 à 23% et 40% vont présenter des épisodes de récurrences de diverticulite (34), ce qui justifie de proposer à ces patients une prise en charge chirurgicale prophylactique avec résection du colon sigmoïde à froid.

La diverticulose est le plus souvent asymptomatique et de découverte fortuite. La diverticulite se manifeste par des douleurs abdominales fébriles associées à un trouble du transit et un syndrome inflammatoire biologique, accessible à un traitement médical dans la plupart des cas.

IV) Perforations digestives sur diverticulite

IV-A) Définition d'une perforation digestive sur diverticulite.

Une diverticulite peut se compliquer d'une hémorragie, d'un abcès ou d'un phlegmon, d'une fistule, d'une occlusion, d'une sténose, ou d'une péritonite secondaire. Une péritonite secondaire peut survenir suite à la perforation d'un abcès, ou à la rupture directe d'un diverticule inflammé, notamment dans les suites d'une sténose ou d'une occlusion. Enfin, une fistule est également considérée comme perforation digestive, même si elle ne se complique pas toujours de péritonite (11).

IV-B) Epidémiologie des perforations digestives sur diverticulite

L'incidence des perforations digestives sur diverticulite est estimée entre 2,6 et 4 cas pour 100 000 personnes-années (1,35,36). L'incidence des diverticulites perforées augmente avec l'âge (estimée à 6,11 [5,73-6,53] pour 100 000 personnes-années chez les patients âgés de plus de 45 ans (35)) et est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes (5,8 vs 3,1 cas pour 100 000 personnes-années (1)). Seulement 38% des patients présentant une perforation digestive sur diverticulite ont un antécédent de diverticulose ou de diverticulite (35). Tout comme les diverticulites, le nombre de perforations digestives sur diverticulite est en augmentation (x 2,28 [1,79-2,95] entre 1990 et 2005) ces dernières années(35). La mortalité liée aux perforations digestives sur diverticulite est élevée (9% des cas perforations sur diverticulite traitées chirurgicalement) (36). Elle varie selon la sévérité des perforations digestives. Ainsi elle est estimée à <5% pour les patients présentant un abcès péri

diverticulaire ou à distance, à 13% pour les patients présentant une péritonite purulente généralisée et à 43% pour les patients présentant une péritonite stercorale (37).

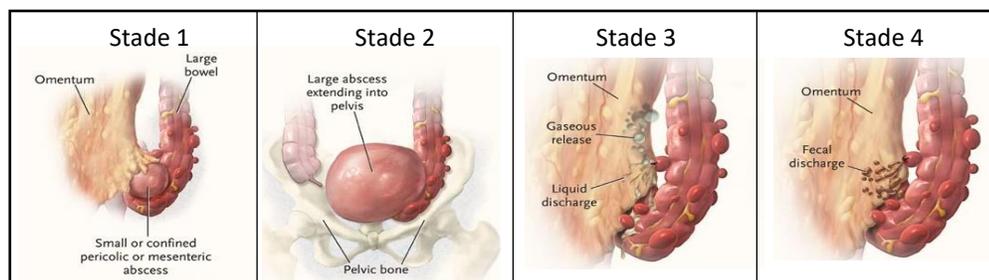
La perforation digestive sur diverticulite est une manifestation rare (estimée à 0,02-0,04 pour 1000 personne-années) mais grave (pouvant conduire au décès dans 50% des cas). Le risque de perforation digestive sur diverticulite augmente avec l'âge et est plus fréquent chez les hommes.

IV-C) Physiopathologie des perforations digestives sur diverticulite

La pathogénèse de la perforation digestive sur diverticulite reste mal connue. L'élément déclencheur pourrait être lié à une augmentation de pression intra-diverticulaire lié au blocage de matières fécales dans le diverticule ou à un excès de segmentation du colon. Cette augmentation de pression conduit à la nécrose locale et à la perforation au sein de la paroi plus fine du diverticule permettant la prolifération bactérienne dans les séreuses, la graisse péri-colique et le mésentère. Cela aboutit soit à la formation d'un abcès qui secondairement pourra évoluer vers une péritonite purulente, soit si la perforation est d'emblée totale à une péritonite fécale. Ainsi, Hinchey et al. (38) ont proposé une classification de sévérité pour les perforations sur diverticulite (figure 6) :

- Stade 1 : abcès péri-colique
- Stade 2 : abcès à distance (pelvien ou rétropéritonéal)
- Stade 3 : péritonite purulente généralisée
- Stade 4 : péritonite stercorale

Figure 6: Classification de Hinchey (perforation digestive sur diverticulite) – tiré de Jacobs D et al. (11)



La perforation digestive sur diverticulite par excès de pression s'explique également par le fait qu'un diverticule est une hernie au sein de la paroi musculaire du colon, et n'est donc formé que de muqueuse, ce qui en constitue une zone de faiblesse en cas d'augmentation de pression intra-digestive. Cette muqueuse digestive peut également subir diverses lésions, aboutissant à sa fragilisation. Les

mécanismes physiopathologiques pouvant conduire à la perforation digestive en cas de diverticulite sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3: Facteurs de risque de perforations digestives sur diverticulite classés par mécanismes physiopathologiques d'après Morris et al. (39)

	Mécanismes physiopathologique	Facteurs de risques
Augmentation de pression au sein du colon	Altération du système nerveux autonome	- Diminution de l'activité physiques
	Lésions des récepteurs opioïdes	- Prostigmine/néostigmine
	Diminution des capacités d'étirement mécanique du colon	- Opiacés
	Altération de la colonisation microbienne	- Régimes pauvres en fibre
Lésion directe de la muqueuse digestive	Altération de la sécrétion de mucine	- Antibiotiques
	Lésions des cellules épithéliales	- Régimes pauvre en fibres
	Diminution de la réponse immunitaire	- AINS
		- Régimes pauvres en fibres
		- AINS
		- Corticoïdes et autres agents immunosuppresseurs
		- Age avancé

IV-C-1) Facteurs de risque environnementaux.

Dans une étude cas témoins (899 cas de diverticulite perforées vs 8990 cas de patients n'ayant jamais eu d'antécédent de diverticulite), il y avait significativement plus de patients avec un score de comorbidité (Index de Charlson) supérieur ou égal à 2 chez les patients ayant présenté une diverticulite perforée (HR = 2,6 [2,2-3,1]), plus de patients fumeur actif ou sévère (HR = 1,5 [1,3-1,8]) et plus de patients obèses (HR = 1,3 [1,1-1,7]) (40). L'impact négatif du tabac a été confirmé dans une seconde étude, de cohorte, qui retrouvait une risque augmenté de diverticulite compliquée (abcès ou perforation) chez les patients ayant été exposé au tabac (actif ou sévère) (RR ajusté = 2,73 [1,69-4,41]) (24). Peu d'études se sont intéressées à l'impact du régime sur le risque de perforation digestive sur diverticulite. Néanmoins, les différences d'incidence de perforation selon les pays suggèrent que les différents régimes alimentaires pourraient jouer un rôle dans les perforations digestives sur diverticulite avec une augmentation du risque lié à une surconsommation de viande et un effet protecteur d'un régime riche en fibre (39).

IV-C-2) Impact des traitements

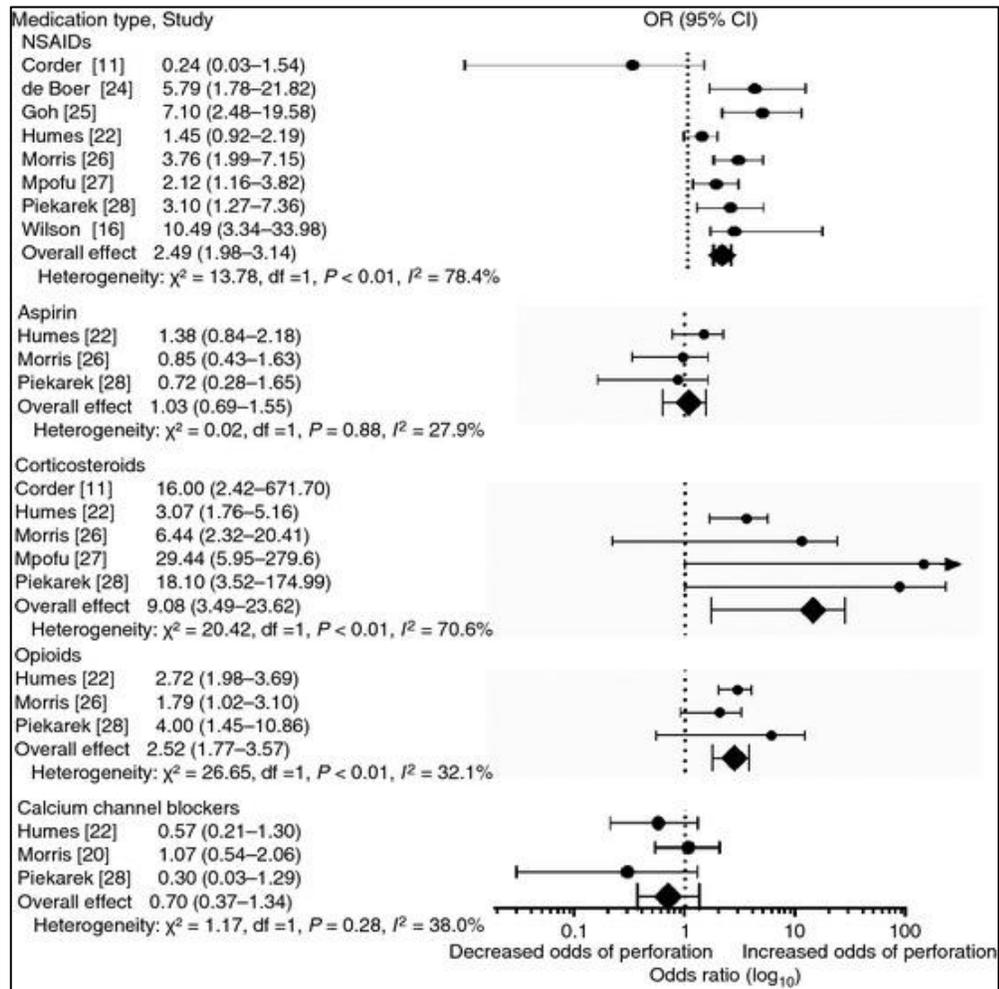
Une méta-analyse récente, incluant 20 études cas témoins, 3 études de cohorte et 1 étude de cas en cross-over, et représentant 18000 patients, s'est intéressée au risque de perforation digestive sur diverticulite selon différents traitements (figure 7) (17).

Anti-inflammatoires (AINS). Le traitement par AINS est un facteur de risque de perforation digestive sur diverticulite. Huit études se sont intéressées au risque de perforation digestive sur diverticulite chez les patients exposés aux AINS (17). Ainsi, les AINS multiplient le risque de perforation digestive sur diverticulite par 2,5 (OR poolés = 2,49 ; IC95 [1,96-3.14]) (figure 7) (17). L'étude avec l'effectif le plus important était une étude cas témoins portant sur 899 cas de diverticulite perforées vs 8990 cas de patients n'ayant jamais eu d'antécédent de diverticulite. Cette étude retrouvait une augmentation du risque de diverticulite perforée chez les patients exposés aux AINS (HR ajusté = 1,6 [1,4-1,9]) ou aux coxibs (HR ajusté = 3,0 [2,2-4,0]) mais pas d'impact de la prise de ces traitements au moment de la perforation (40). L'impact des AINS sur les perforations digestives sur diverticulite serait lié à l'inhibition de la cyclo-oxygénase et à la diminution de synthèse de prostaglandine par l'estomac. En effet, les prostaglandines sont nécessaires au maintien de la muqueuse colique puisqu'elles stimulent la sécrétion de mucine et de bicarbonate, et augmentent la vascularisation de la muqueuse (39). Les AINS seraient également responsables de lésions de la muqueuse directe, par altération des cellules épithéliales (39). **Aspirine.** Concernant l'impact de l'aspirine, les résultats sont contradictoires. Ainsi, à partir des données de 3 études incluses dans cette méta-analyse, l'aspirine ne semble pas avoir d'impact sur le risque de perforation digestive sur diverticulite (OR poolés = 1,03 ; IC95 [0,69-1,55]) (figure 7) (17). Néanmoins, tout comme pour les AINS ou les coxibs, l'étude cas témoin de Humes et al. (40) retrouvait une augmentation du risque de diverticulite perforée chez les patients exposés à l'aspirine (HR ajusté = 1,4 ; IC95 [1,1-1,6]) mais pas d'impact de la prise d'aspirine au moment de la perforation.

Corticoïdes. Le traitement par corticoïdes est un facteur de risque majeur de perforation digestive sur diverticulite. Cinq études se sont intéressées au risque de perforation digestive sur diverticulite chez les patients exposés aux corticoïdes (10). Ainsi les corticoïdes multiplient le risque de perforation digestive sur diverticulite par 9,1 (OR poolés = 9,08 ; IC95 [3,49-23.62]) (figure 7) (10). L'étude cas-témoin de Humes et al. retrouvait une augmentation du risque de diverticulite perforée chez les patients exposés aux corticoïdes (HR ajusté = 1,7 [1,4-2,0]), et ce risque était encore plus important lorsque les patients étaient traités par corticoïdes au moment de la perforation (HR ajusté = 2,7 [1,6-4,6]) (40).

Antalgiques (Opiacés). Trois études cas-témoins ont évalué l'association entre la consommation d'antalgiques de palier 3 et le risque de perforation digestive sur diverticulite. Toutes ses études trouvent une association, avec des odds ratio variant entre 1,8 et 4,5 (17). Ainsi, les opiacés multiplieraient le risque de perforation digestive sur diverticulite par 2,5, autant que les AINS (OR poolés = 2,52 ; IC95 [1,77-3,57]) (figure 7) (17).

Figure 7: Risque de perforation digestive sur diverticulite en fonction des traitements : forest plot tiré de la méta-analyse de Kvasnovsky et al [10].



Inhibiteurs calciques. Les inhibiteurs calciques pourraient avoir un effet protecteur sur le risque de perforation digestive sur diverticulite. En effet, dans une étude cas-témoins comparant 120 cas de perforation digestive sur diverticulite et 240 contrôles sains, les inhibiteurs calciques avaient un effet protecteur sur le risque de diverticulite (OR = 0,4 ; IC95 [0,2-0,8]) (12). Néanmoins, l'étude des données poolées de la méta-analyse de Kvasnovsky et al. (17) ne retrouvait pas d'association entre le traitement par inhibiteur calcique et le risque de perforation digestive sur diverticulite (OR poolés = 0,70 ; IC95 [0,37-1,34]) (figure 7).

Autres traitements. L'impact d'autres traitements a été étudié. On ne retrouve pas d'association entre la prise de statine (40), de tricycliques (41) et le risque de perforation digestive sur diverticulite.

Les perforations digestives sur diverticulite sont favorisées par des facteurs augmentant la pression intra-colique (régime pauvre en fibre et diminution de l'activité physique) et des lésions directes de la muqueuse digestives avec un rôle prépondérant des AINS et des CTC.

IV-D) Diagnostic et prise en charge des perforations digestives sur diverticulite.

Les patients présentant une perforation digestive sur diverticulite présentent une irritation péritonéale, se traduisant par une sensibilité abdominale marquée, d'apparition brutale et d'extension rapide à l'ensemble de l'abdomen avec une défense et une contracture abdominale. Un tableau de péritonite aiguë est une indication à une exploration chirurgicale en urgence (11). Néanmoins, lorsque le patient est stable, le diagnostic peut être fait à l'aide d'un scanner abdominal qui permettra de mettre en évidence une perforation digestive et l'inflammation d'un diverticule (11). Dans la quasi-totalité des cas, la prise en charge d'une perforation diverticulaire nécessite une prise en charge chirurgicale, soit par laparotomie soit par coelioscopie, associée à une antibiothérapie ciblant les germes digestifs (11).

La perforation sur diverticulite doit être évoquée devant tout abdomen chirurgical. Cela constitue une urgence chirurgicale, diagnostique et thérapeutique.

Partie 2 : Perforations digestives dans la polyarthrite rhumatoïde

Dans cette seconde partie, nous allons nous intéresser aux perforations digestives dans la PR. Une des premières études s'intéressant au risque de perforation digestive dans la PR est une série de cas survenus entre 1984 et 1997 à la Pitié Salpêtrière (42) : 7 cas ont été rapportés. Il s'agissait de patients âgés en moyenne de 68 ans, présentant une PR qui évoluait depuis 19,5 ans en moyenne et tous ces patients étaient traités par corticoïdes (5 per os, 3 avaient reçu des bolus de CTC dans les jours précédents, et 1 avait bénéficié d'une infiltration) associé à un traitement de fond (sels d'or, hydroxychloroquine, immunosuppresseurs) et 4 d'entre eux recevaient également des AINS. La présentation clinique était dominée par une fièvre associée à des douleurs abdominales, une diarrhée et une hémorragie digestive basse. Les étiologies retenues étaient toutes en lien avec une maladie diverticulaire. Tous ces cas étaient d'évolution favorable après traitement chirurgical. Depuis, de nombreuses études se sont intéressées à l'incidence et aux facteurs de risque de perforation digestive dans la PR, et plus particulièrement au risque propre à chaque traitement de fond de la PR.

I) Epidémiologie et facteurs de risque de perforations digestives dans la polyarthrite rhumatoïde.

I-A) Epidémiologie des perforations digestives dans la polyarthrite rhumatoïde.

L'incidence des perforations digestives dans la PR est variable selon les études. Une première étude rétrospective de plus de 41 000 PR (= 78 384 patients-années) a retrouvé 37 cas d'hospitalisation pour perforation gastro-intestinale (43). Six (12,6%) correspondaient à des perforations digestives hautes, et 31 (83,8%) à des perforations digestives basses. Plus de la moitié des patients étaient traités par CTC au moment de la perforation digestive, 12 (32,4%) avaient un antécédent de diverticulite, mais aucun n'était suivi pour une diverticulose asymptomatique, et 13,5% avaient subi un geste endoscopique (gastroscopie ou coloscopie) dans les 30 jours précédents la perforation digestive. L'incidence des perforations digestives basses étaient variables selon le traitement de fond de la PR (tableau 4), entre 0,22 et 1,12 cas pour 1000 patients-années (43). Ces résultats sont en accord avec une seconde étude de cohorte du même groupe d'auteurs, portant sur les bases de données Marketscan et Medicare, correspondant à 143 433 PR (44). Dans cette étude, une perforation digestive haute ou basse était

retrouvée chez 0,5% des patients, correspondant à une incidence de 1,70/1000 patients-années [1,58-1,83]. 83% de ces perforations digestives étaient des perforations digestives basses (taux d'incidence des perforations digestives basse = 1,44/1000 patients-années ; perforations digestives hautes = 0,30/1000 patients-années) (44). L'incidence des perforations digestives était plus élevée chez les patients ayant un antécédent de diverticulite en comparaison aux patients n'ayant pas d'antécédent de diverticulite (22,98/1000 patients-années [19,16-27,35] vs 1,41/1000 patients-années [1,29-1,53]). En revanche, il n'y avait pas de différence chez les patients ayant un antécédent de diverticulose. Les perforations digestives étaient liées à une diverticulite dans 25,7% des cas, une appendicite dans 19,7% des cas, un ulcère gastrique ou duodéal dans 18,9 % des cas, une diverticulose dans 13,7% des cas, et une colite ischémique dans 3,4% des cas. Dans 34,4% des cas, on ne retrouvait pas la cause de la perforation digestive (44).

Tableau 4 : Incidence des perforations gastro-intestinales hospitalisées chez PR traités par biothérapie, méthotrexate et corticothérapie orale. D'après Curtis et al. 2011(43)

Traitement de fond la PR	Corticothérapie	Incidence [IC95]
Biothérapie (+/- MTX)	Oui	1,12 [0,50-2,49]
Biothérapie (+/- MTX)	Non	0,47 [0,22-0,98]
MTX (+/- autres DMARDs)	Oui	0,87 [0,36-2,10]
MTX (+/- autres DMARDs)	Non	0,32 [0,12-0,86]
Ni biothérapie, ni MTX (autres DMARDs)	Oui	1,06 [0,53-2,11]
Ni biothérapie, ni MTX (autres DMARDs)	Non	0,22 [0,10-0,45]

IC95 = intervalle de confiance à 95% ; MTX = méthotrexate ; DMARDs = Disease modifying antirheumatic drugs

Une étude allemande plus récente a retrouvé une incidence de perforation gastro-intestinale comprise entre 0,87 et 1,7 cas pour 1000 personnes-années (variable selon la définition utilisée pour identifier les cas) (45). Parmi ces cas, 83% étaient des perforations digestives basses. Les taux d'incidence de perforations digestives étaient plus élevés chez les patients ayant un antécédent de diverticulite, ou traité par corticoïdes associés à un traitement de fond, ou traités concomitamment par AINS ou par une biothérapie (45). Enfin, dans une étude cas-témoin rétrospective, portant sur 813 PR comparés à 813 patients non-PR appariés sur l'âge et le sexe, 154 cas de perforation digestive haute étaient retrouvés chez les PR (=2,85/100 personnes-années) vs 110 cas (=1,66/100 personnes-années) chez les contrôles, soit un risque de perforations digestives hautes multiplié par 1,7 [1,4-2,2] chez les patients PR. Concernant les perforations digestives basses, 129 cas étaient retrouvés chez les PR (=2,10/100 personnes-années) vs 99 cas chez les contrôles (=1,43/100 personnes-années), soit un risque multiplié

par 1,5 [1,1-1,9] chez les patients PR (46). Par ailleurs, le risque d'hospitalisation pour diverticulite dans cette étude était augmenté chez les PR (RR=2,0 [1,01-4,40]).

Dans l'ère pré-biothérapie, les complications gastro-intestinales étaient une des principales causes de décès dans la PR (47). Ceci pourrait s'expliquer par un surrisque de mortalité dû aux perforations digestives ou aux diverticulites dans la PR. En effet, dans l'étude cas-témoins précédemment citée, les perforations digestives ou les hémorragies digestives basses étaient associées à un surrisque de mortalité dans la PR (HR=1,6 [1,1-2,2]) (46). Une étude épidémiologique de 1981 retrouvait un risque relatif de décès secondaire à une étiologie digestive 6 fois supérieur dans la PR en comparaison des sujets sains appareillés sur l'âge et le sexe (48).

Les perforations digestives sont des complications rares (incidence entre 0,2 et 1,7 pour 1000 patients années) mais graves de la PR. Il s'agit principalement de perforations digestives basses depuis l'émergence des biothérapies. Il existe un surrisque de perforation digestive basse (x1,5) et de mortalité liée à ces événements indésirables (x6) chez les PR en comparaison aux contrôles sains.

I-B) Facteurs de risque de perforation digestive dans la polyarthrite rhumatoïde

Dans l'ère pré-biothérapie, les manifestations digestives de la PR étaient principalement liées aux vascularites rhumatoïdes et à l'amylose secondaire (bien qu'il n'est jamais été mis en évidence de perforation digestive liée à l'amylose). La vascularite rhumatoïde atteint les petits et les moyens vaisseaux et était présente chez 1,5% des patients atteints de PR (principalement les PR érosives, FR positif) (49). Aujourd'hui, l'incidence des vascularites rhumatoïdes est en nette diminution : dans une cohorte anglaise, elle était estimée à 6,0/1 000 000 patients en 1970, tandis qu'entre 2001 et 2010 elle est estimée à 3,9/1 000 000 patients (50). Ceci pourrait s'expliquer par un meilleur contrôle de l'inflammation lié à l'émergence des biothérapies, à la diminution de l'exposition aux corticoïdes et au tabac, et à une possible modification du microbiote (49,50). Une atteinte digestive est retrouvée chez 10 à 38% des patients atteints de vascularite rhumatoïde (soit isolée, soit associée à d'autres manifestations de type cutané ou neurologique par exemple) (49,50). Parmi les séries de cas rapportés dans la littérature, 15% des patients atteints de vascularite rhumatoïde digestive présentent des atteintes sévères comprenant l'abdomen chirurgical, l'ischémie ou l'infarctus mésentérique, et la perforation digestive (50). Ces perforations pourraient être liées à un excès d'inflammation local. En effet, les biopsies digestives ou péritonéales des patients ayant présentés une perforation digestive sur

vascularite rhumatoïde retrouvaient un aspect de nécrose fibrinoïde des vaisseaux associé à un infiltrat inflammatoire transmural (49).

Une étude de cohorte (bases de données Marketscan et Medicare) portant sur 143 433 patients atteints de PR, suivis pendant 34,8 +/- 22,9 mois (soit 409 587 patients-années) s'est intéressée aux facteurs de risque de perforations digestives basses et hautes non traumatiques (44). En analyse univariée, les patients ayant présenté une perforation digestive étaient plus âgés (62,0 vs 57,6 ans, $p < 0,0001$), vivaient préférentiellement en zone rurale (22,8% vs 18,3%, $p = 0,002$), étaient plus exposés aux corticoïdes à Baseline (sans AINS : 23,3% vs 21,3%, $p = 0,01$; avec AINS : 40,5% vs 34,1%, $p < 0,01$) et aux DMARDs autres que le méthotrexate (MTX) (38,5% vs 33,7%, $p < 0,0001$) en comparaison aux patients n'ayant pas présenté de perforation digestive. Ils avaient également plus de comorbidités (Index de Charlson 1,7 vs 1,5, $p < 0,0001$), et plus d'antécédents de manifestations digestives (diverticulite : 2,90% vs 0,30%, $p < 0,01$; diverticulose (sans diverticulite) : 1,40% vs 0,40%, $p < 0,01$; hémorragie gastro-intestinale : 1,90% vs 0,90%, $p < 0,01$; colites ou gastroentérites non infectieuses : 1,40% vs 0,60%, $p < 0,01$). En analyse multivariée, les facteurs de risques identifiés étaient l'âge (REF : 18-39 ans ; 40-64ans : HR 1,6 [1,1-2,4] ; ≥ 65 ans : HR 2,1 [1,4-3,1]), l'antécédent de diverticulite (HR 14,5 [11,8-17,7]), l'augmentation du score de comorbidités de Charlson (HR 1,1 [1,0-1,2]) et l'exposition aux AINS (HR 1,4 [1,2-1,6]) (tableau 5) (44). Deux autres études confirment ces résultats (tableau 5) (2,3). Une étude de registre allemande, basée sur le registre RABBIT, a également retrouvé une augmentation du risque de perforations digestives basses chez les patients plus âgés (HR 1,57 [1,32-1,87]), et exposés aux corticoïdes (HR 1,87 [1,50-2,33]) et aux AINS (HR 3,00 [1,33-6,82]) chez les PR en échec à au moins un csDMARDs (2). Une étude de registre suédois a également retrouvé une augmentation du risque de perforations digestives (hautes et basses) chez les patients plus âgés (HR 1,16 [1,10-1,22]) ayant un antécédent de diverticulite ou d'autres maladies digestives (HR 3,2 [1,62-6,51]) et exposés aux corticoïdes (pas de corticoïdes = REF ; dose > 7,5 mg/j : HR 2,24 [1,36-3,70]) chez les PR (3).

Dans l'ère pré-biothérapie, les principales causes de perforations digestives basses étaient liées aux atteintes digestives de vascularites rhumatoïdes. Depuis l'émergence des biothérapies, d'autres facteurs de risques de perforations digestives dans la PR ont été identifiés : l'âge élevé, les comorbidités, l'antécédent de diverticulite, les expositions aux AINS et aux corticoïdes.

Tableau 5: Facteurs de risque de perforation digestive dans la PR, d'après Curtis et al. (44), Strangfeld et al. (2) et Xie et al. (3)

Etude	Curtis et al. (44)	Strangfeld et al. (2)	Xie et al. (3)
Population	<u>MarketScan et Medicare</u> 2 codes de PR (ICD-9-CM) Exclusion : cancer digestif, hospitalisation pour perforation digestive dans les 12 mois	<u>RABBIT</u> PR en échec d'au moins 1 csDMARDs	<u>MarketScan et Medicare</u> 2 codes de PR (ICD-9-CM) Exclusion : antécédent de perforation digestive, MICI, néoplasie
Événement	Perforations haute et basse	Perforation basse	Perforations haute et basse
Facteurs de risques de perforation digestive – HR [IC95]			
Age	réf. = 18-39ans - 40-64 ans : 1,6 [1,1-2,4] - ≥65ans : 2,1 [1,4-3,1]	Par 5 ans : 1,57 [1,32-1,87] *	Par 5 ans : 1,16 [1,10-1,22] §
Antécédent de diverticulite	14,5 [11,8-17,7]	-	3,2 [1,62-6,51] §
Index de Charlson (score (n))	1,1 [1,0-1,2]	-	-
Traitement par corticoïdes	Actuel : 2,2 [1,6-3,1]	Dose cumulée : 1,87 [1,50-2,33] *	> 7,5 mg/jour : 2,24 [1,36-3,70] §
Traitement par AINS	Actuel : 1,4 [1,2-1,6]	Dose cumulée 3,00 [1,33-6,82] *	-

* ajusté sur : dose cumulée de CTC et AINS

§ ajusté sur : âge, sexe, diabète, ATCD d'ulcère, RGO, diverticulite, nombre de biologiques antérieurs, AINS, CTC, anticoagulant, IPP

II) Impact des traitements de fond sur les perforations digestives dans la PR

Quatre études de registre ou de cohorte se sont intéressées au risque de perforation digestive sous traitement de la PR (Tableau 6) (2–4,51).

II-A) Traitements conventionnels

Il n'existe aucune étude, case-report ou série de cas de perforation diverticulaire chez les patients traités par csDMARDs (MTX, sulfasalazine (SSZ), hydroxychloroquine (HCQ) et léflunomide (LEF)). Quelques cas d'entérocolites responsables de perforations digestives sous sels d'or ont été décrits (52). Dans les études de registre ou de cohorte évaluant le risque de perforation digestive sous TNFi, TCZ,

ABA et RTX, l'incidence de perforation digestive chez les patients traités par csDMARDs et naïfs de biothérapie était faible (comprise entre 0,23 et 2,32/1000 patients-années) (tableau 6) (2–4,51).

Le traitement par csDMARDs ne semble pas être un facteur de risque de perforation digestive.

Tableau 6: Incidence des perforations digestives en fonction des différents traitements de fond dans la PR

Registre - cohorte	RABBIT (2)	Medicare & MarketScan (3)	ARTIS (4)	BSBR-RA (51)
Population	PR en échec d'au moins 1 csDMARDs	2 codes de PR (ICD-9-CM) – exclusion : antécédent de perforation digestive, MICI, néoplasie	NR	PR active débutant un anti-TNF
Événement	Perforation basse	Perforations haute et basse	Perforations haute et basse	Perforation basse
Incidence des perforations digestives (/1000 patients-années) [Intervalle de confiance à 95%]				
Naïf de biologique	0,61 [0,3-1,1]	-	2,32 [2,14-2,52]	0,23 [0,05-0,67]
Anti-TNFα	0,52 [0,3-0,9]	0,46 [0,69-1,01]	1,49 [1,09-2,04]	0,33 [0,19-0,53]
Tocilizumab	2,69 [1,4-4,8]	1,26 [0,73-2,18]	2,56 [1,38-4,77]	-
Abatacept	0,51 [0,01-2,8]	0,76 [0,53-1,09]	3,29 [1,87-5,80]	-
Rituximab	0,20 [0,01-1,1]	0,73 [0,23-2,25]	2,19 [1,34-3,57]	-
Tofacitinib	-	1,29 [0,42-3,99]	-	-

II-B) Tocilizumab

Le programme de développement clinique du tocilizumab (TCZ), une biothérapie ciblant l'IL-6, dans la PR a permis d'identifier un risque important de développement de perforation digestive. Dès lors, des études « en vraie vie » se sont intéressées à évaluer ce risque.

II-B-1) Données issues des études cliniques et du suivi post-commercialisation du tocilizumab

Une analyse poolée de 9 études cliniques (5 études de phase 3 (TOWARD, RADIATE, OPTION, AMBITION et LITHE), 1 étude de pharmacologie clinique, 2 études d'extension en ouvert (GROWTH95 et GROWTH96) ainsi que les données à 6 mois d'une étude de phase 4 (ADACTA)) chez les patients ayant reçu au moins 1 dose de TCZ IV, a retrouvé une incidence de perforation digestive estimée à 0,2/100

patients-années [0,14-0,29] (n = 4171; durée moyenne de traitement = 3,9 ans; exposition cumulée = 16 204,8 patients-années ; date de cut-off : 2 mai 2012) (53). L'incidence de perforation digestive était de 0,2/100 patients-années [0,16-0,36] chez les patients traités de façon concomitante par CTC, et de 0,1/100 patients-années [0,03-0,24] chez les patients ne l'étant pas. Le taux de perforation digestive semblait stable dans le temps (tableau 7).

Tableau 7: Incidence des perforations digestives sous tocilizumab par intervalle de 6 mois, d'après Genovese et al. 2013 (53).

Exposition (mois)	0-6	7-12	13-18	19-24	25-30	31-36	>36
Incidence (/100 PA) [IC95]	0,27 [0,09-0,62]	0,18 [0,04-0,52]	-	0,27 [0,07-0,69]	0,43 [0,16-0,93]	0,22 [0,05-0,65]	0,18 [0,09-0,31]

PA = patients-années ; IC95 = intervalle de confiance à 95%

Lors d'une analyse antérieure (n = 4009; durée moyenne de traitement = 2,7 ans; exposition cumulée = 10 994 patients-années ; date de cut-off : 8 août 2009) l'incidence de perforation digestive était de 0,26/100 patients-années (54). Environ la moitié de ces perforations étaient des perforations diverticulaires (incidence de 0,16/100 patients-années [0,09-0,25]). Aucune perforation digestive n'a été rapportée dans le groupe contrôle. Au total, 3 décès étaient liés à une perforation digestive (1 patiente de 76 ans est décédée d'une perforation d'ulcère duodénal, 1 patiente de 60 ans est décédée d'une perforation diverticulaire, et 1 patiente de 48 ans est décédée d'une perforation iatrogénique œsophagienne sur intubation orotrachéale). Les patients ayant présenté une perforation digestive étaient des femmes dans 65% des cas, et étaient traités de façon concomitante par MTX dans 80,1% des cas, AINS dans 69,2% des cas ou CTC dans 57,7% des cas. 46,2% recevaient à la fois des AINS et des CTC (54,55).

Néanmoins, une étude post-marketing de grande taille retrouvait des taux similaires de perforation digestive dans les bases de donnée globale post-marketing du TCZ (68,447 patients, correspondant à 65,099 patients-années), des essais cliniques de phase 3 du TCZ (4,009 patients, correspondant à 14,994 patients-années) et une base de données d'assurance maladie pour les TNFi (95,154 patients, correspondant à 53,360 patients-années) (Tableau 8) (56).

Tableau 8 : Incidence des perforations digestives dans l'étude post-marketing de Curtis et al.(56)

Incidence (/100 PA) [IC95]	Base de données globale post-marketing TCZ	Essais cliniques de phase 3 TCZ	Base de données d'assurance maladie TNFi
Perforations digestives confirmées après revue des dossiers	0,15 [0,12-0,18]	0,20 [0,13-0,29]	0,14 [0,11-0,18]

PA = patients-années ; IC95 = intervalle de confiance à 95%

Koike et al. ont rapporté les données finales de surveillance post-marketing du programme de développement du TCZ au Japon entre avril 2008 et aout 2010, qui comprenait 7901 patients (exposition = 3831,8 patients-années) atteints de PR (57). Tous les patients recevaient du TCZ à 8 mg/kg en IV toutes les 4 semaines 55,8% d'entre eux en association au MTX. Après un suivi moyen de 25,3 semaines, une perforation digestive était rapportée chez 13 patients, correspondant à une incidence de 0,37/100 patients-années. Aucun de ces patients avait un antécédent de diverticulite, et 12 étaient traités par corticoïdes de façon concomitante. Aucun décès n'a été rapporté. L'étude des données poolées des études d'extension japonaises retrouvait une incidence de 0,24/100 patients-années chez 5573 patients suivis pendant 3 ans (exposition cumulée = 15 106 patients-années) (58). Les facteurs de risque de perforation digestive identifiés en analyse univariée étaient: un antécédent de maladie diverticulaire, d'amylose, d'ulcère gastro-duodéal, le sexe masculin et la dose de corticoïdes à Baseline (58).

Enfin, une analyse a regroupé les données concernant la survenue de perforation digestive sous TCZ issues des études cliniques, du suivi post-marketing ainsi que des bases de données de l'assurance maladie américaine (US Market-Scan® et Medicare) (59). Ainsi, l'incidence des perforations digestives dans les essais cliniques du TCZ-IV était estimée à 1,9 [1,3-2,7] pour 1000 patients années, et à 1,5/1000 patients années dans les essais cliniques du TCZ-SC. Parmi les patients qui ont présenté une perforation digestive sous TCZ, 30% avaient un antécédent diverticulaire, de gastrite ou d'ulcère gastro-duodéal. La durée d'exposition au TCZ ne semblait pas influencer la survenue des perforations digestives. L'analyse des données post-marketing retrouvait une incidence de perforation digestive de 1,2 [1,1-1,3] pour 1000 patients-années, avec une mortalité de 4,8%. Les données issues des bases de données de l'assurance maladie américaine trouvaient une incidence similaire comprise entre 1,8 [0,7-4,0] et 2,8 [1,3-5,2] pour 1000 patients années. Le nombre de biothérapies antérieures et les comorbidités (index de Charlson) étaient des facteurs de risque indépendants de perforation digestive (respectivement IRR : 1,5 [1,0-2,2], p=0,04 et 1,2 [1,0-1,4], p=0,02).

L'incidence des perforations digestives sous TCZ est estimée entre 1,26 et 2,69/1000 patients-années dans les différentes études (2–4). Dans chacune de ces études, il s'agit du sous-groupe de traitement dans lequel l'incidence des perforations digestives est la plus élevée (tableau 6).

Plusieurs études de registre ou de cohorte ont analysé le risque de perforation digestive chez les patients traités par TCZ en comparaison aux patients traités par csDMARDs ou par TNFi (tableau 9) (2–4). Ainsi, 2 études de registre ont retrouvé un risque augmenté de perforation digestive basse chez des patients atteints de PR traités par TCZ en comparaison aux traitements de fond conventionnels (csDMARDs) (2) ou en comparaison aux TNFi (3). En revanche, une étude de registre plus récente n'a pas retrouvé d'augmentation de risque de perforation digestive chez les patients traités par TCZ en comparaison aux patients traités par anti-TNF α ou aux autres biothérapies telles que l'ABA ou le RTX (4).

A partir du registre allemand RABBIT (Rheumatoid Arthritis Observation of Biologic Therapy), Strangfeld et al. ont montré que les patients sous TCZ ($n = 877$; exposition cumulée = 4082 patients-années) avaient 4.5 fois plus de risque de présenter une perforation digestive basse que les patients traités par csDMARDs ($n = 4423$; exposition cumulée = 18 113 patients-années) (HR 4,48 [2,01-9,99]) avec une incidence de 2,7/1000 patients-années [1,4-4,8] contre 0,6/1000 patients-années [0,3-1,1]. Cette incidence était aussi plus importante que chez les patients traités par ABA (0,5/1000 patients-années [0,01-2,8]), RTX (0,2/1000 patients-années [0,01-1,1]) ou un TNFi (0,5/1000 patients-années [0,3-0,9]). Par ailleurs, la mortalité à 30 jours après une perforation digestive semblait également plus élevée chez les patients traités par TCZ (46% vs 24%, $p=0,09$). Cette étude a également montré que les présentations cliniques de perforation digestive basse étaient plus franches chez les patients traités par csDMARDs, ABA, RTX ou TNFi que chez les patients traités par TCZ (2). Enfin, cette étude s'est également intéressée aux diverticulites sous traitement : 92 diverticulites ont été identifiées, et la proportion de patient ayant présenté une perforation après une diverticulite était également plus élevée chez les patients traités par TCZ.

Tableau 9: Risque de perforation digestive chez les patients traités par tocilizumab en comparaison aux patients traités par csDMARDs ou anti-TNF α

Registre - cohorte	RABBIT (2)	Medicare & MarketScan (3)	ARTIS (4)
Population	PR en échec d'au moins 1 csDMARDs	2 codes de PR (ICD-9-CM) – exclusion : antécédent de perforation digestive, MICI, néoplasie	NR
Événement	Perforation basse	Perforations haute et basse	Perforations haute et basse
Référence Tocilizumab – HR ajusté [IC95]	csDMARDs	anti-TNF α	anti-TNF α
	4,48 [2,01-9,99] *	2,55 [1,33-4,88] §	1,16 [0,58-2,32] †

* ajusté sur : dose cumulée de CTC et AINS

§ ajusté sur : âge, sexe, diabète, ATCD d'ulcère, RGO, diverticulite, nombre de biologiques antérieurs, AINS, CTC, anticoagulant, IPP

† ajusté sur : Age, sexe, niveau d'éducation, traitement par DMARDs/CTC/AINS à Baseline, antécédent de diabète, maladie pulmonaire chronique, infections sévères, cancer, chirurgie orthopédique, perforation digestive, maladie diverticulaire, vascularite digestive, autres atteintes digestives, DAS28-CRP, HAQ, FR, durée d'évolution de la PR, bDMARDs antérieur. Stratifié par année de début de traitement

L'analyse des bases de données MarketScan et Medicare, comprenant 164 152 PR, retrouve également un sur risque de perforation gastro-intestinale chez les patients traités par TCZ avec un HR ajusté de 2,55 [1,33-4,88] en comparaison aux TNFi, avec une incidence évaluée à 1,29/1000 patients-années, tandis que l'incidence des perforations gastro-intestinales était moins élevée sous ABA (1,10/1000 patients-années), RTX (0,73/1000 patients-années) et TNFi (0,84/1000 patients-années) (3). Le taux de mortalité lié aux perforations digestives dans cette étude était estimé à 16%.

Une étude plus récente présentée au congrès de l'ACR 2018 s'est intéressée au risque de perforation digestive sous TCZ à partir des bases de données des registres suédois (4) : un registre de patients traités par bDMARDs (ARTIS), un registre de patients naïfs de biologiques et un registre de patients contrôles appareillés avec les patients sur l'âge, le sexe, et la région géographique (5 contrôles pour 1 patient). Les perforations digestives étaient identifiées par codage ICD-10-CM puis validés après revue des dossiers. L'incidence de perforation digestive dans la population générale était ainsi estimée à 1,26/1000 patients-années [1,21-1,31], tandis que l'incidence de perforation digestive chez les patients atteints de PR était plus élevée (tableau 6) et estimée entre 1,49 et 3,29/1000 patients-années. Contrairement aux études précédemment décrites, cette étude ne retrouvait pas de surrisque de

perforation digestive chez les patients traités par TCZ en comparaison aux patients traités par TNFi (HR 1,16 [0,58-2,32]) (4).

Néanmoins, une étude récente s'appuyant également sur les bases de données MarketScan et Medicare associées à une troisième base de données de pharmacie (PharmaMetrics) retrouvait un surrisque d'infections chez les patients traités par TCZ en comparaison aux patients traités par TNFi ou par ABA pondérés sur un score de propension, avec une analyse plus spécifique du risque de diverticulite (60). Ainsi, en comparaison aux patients traités par TNFi (n=26 727), il existait un surrisque de diverticulite chez les patients traités par TCZ (n=13 102) (HR 2,34 [1,64-3,34]). Il en était de même lorsque les patients traités par TCZ (n=32 620) étaient comparés aux patients traités par ABA (n=32 620) (HR 1,79 [1,12-2,84]).

Les études pivot du TCZ dans la PR ont identifié une augmentation du risque de développer une perforation digestive. Ce risque a été confirmé par 2 études de registre qui retrouvent un risque augmenté de perforation digestive chez des patients atteints de PR traités par TCZ en comparaison aux csDMARDS ou aux TNFi. En revanche, ce résultat n'était pas confirmé dans une étude plus récente.

Il existe également un surrisque de diverticulites chez les patients traités par TCZ en comparaison aux patients traités par ABA ou TNFi.

II-C) Anti-TNF α

Corsi et al. ont rapporté les cas de 2 patients ayant présenté une perforation digestive diverticulaire sous etanercept (ETN) parmi 100 patients sous ETN suivis dans leur établissement (2%) (61). Ces patients étaient âgés de 43 et 60 ans, avaient une PR évoluant depuis 2 et 15 ans, et étaient tous deux traités par ETN 50 mg une injection sous cutanée par semaine et corticoïdes à faible dose (5 mg/jour). Ces deux patients ont présenté brutalement un tableau d'abdomen chirurgical, nécessitant une chirurgie digestive en urgence, révélant une péritonite due à une perforation digestive diverticulaire. Néanmoins, depuis le rapport de ces 2 cas, deux études de registre n'ont pas mis en évidence de surrisque de perforation digestive sous TNFi (tableau 10) (2,51).

A partir des données du registre RABBIT, Strangfeld et al. n'ont pas retrouvé de surrisque de perforation digestive basse sous TNFi (n = 6711, exposition cumulée = 24 851 patients-années) en comparaison aux csDMARDS (n=4423, exposition cumulée = 18 113 patients-années) (HR 1,04 [0,48-2,26]) avec une incidence respectivement de 0,52/1000 patients-années [0,3-0,9] et de 0,61/1000 patients-années [0,3-1,1] (2).

Tableau 10: Risque de perforation digestive chez les patients traités par anti-TNF en comparaison aux patients traités par csDMARDs

Registre - cohorte	RABBIT (2)	BSRBR-RA (51)
Population	PR en échec d'au moins 1 csDMARDs	PR active débutant un anti-TNF
Événement	Perforations basses	Perforations basses
Référence	csDMARDs	csDMARDs
TNFi – HR ajusté [IC95]	1,04 [0,48-2,26] *	2,7 [0,4-18,1] ‡

* ajusté sur : dose cumulée de CTC et AINS

‡ ajusté sur score de propension pour les TNFi et la dose actuelle de CTC

Une seconde étude s'est intéressée spécifiquement au risque de perforation digestive sous TNFi (51). A partir des données prospectives de la cohorte BSRBR-RA (The British Society for Rheumatology Biologics Register-Rheumatoid Arthritis), 11 881 patients traités par TNFi (ETN, n=4129 ; infliximab (IFX), n=3483 ; adalimumab (ADA), n=4269) ont été identifiés et comparés à 3393 patients traités par csDMARDs pondérés sur un score de propension. L'incidence des perforations digestives chez les patients traités par csDMARDs était de 0,38/1000 patients-années et de 0,72/1000 patients-années chez les patients traités par TNFi. Cette étude n'a pas identifié de surrisque de perforations digestives haute et basse (HR ajusté 1,6 [0,4-6,0]), ni spécifiquement de perforation digestive basse (HR ajusté 2,7 [0,4-6,0]) ou haute (HR ajusté 0,9 [0,1-5,8]).

Bien qu'il existe des cas de perforation digestive chez les patients traités par TNFi, il n'existe pas de surrisque de perforation digestive basse chez les patients traités par TNFi en comparaison aux patients traités par csDMARDs.

II-D) Rituximab

Trois études se sont intéressés à évaluer le risque de perforation digestive chez les patients atteints d'une PR traités par RTX en comparaison aux csDMARDs (2), ou aux TNFi (3,4). Aucune de ces études n'a montré de surrisque de perforation digestive sous RTX (tableau 11). L'analyse des bases de données MarketScan et Medicare comprenant 164 152 PR retrouvait une incidence de 0,73 cas de perforations digestive pour 1000 patients-années [0,23-2,25] chez les patients traités pour une PR par RTX (3). Ainsi, en comparaison aux patients atteints de PR et traités par TNFi, il n'existait pas de surrisque de perforation digestive chez les patients traités par RTX (HR 1,72 [0,52-5,69]). Une étude plus récente, présentée au congrès de l'ACR 2018, retrouvait une incidence de 2,19 cas de perforations digestives

pour 1000 patients [1,34-3,57] chez des patients suivis pour une PR et traités par RTX (4). En comparaison aux patients traités par TNFi, cette étude n'a pas mis en évidence de surrisque de perforation digestive haute ou basse chez les patients traités par RTX (HR 0,73 [0,40-1,36]).

Tableau 11: Risque de perforation digestive chez les patients traités par rituximab en comparaison aux patients traités par anti-TNF

Registres - cohorte	Medicare & MarketScan (3)	ARTIS (4)
Population	2 codes de PR (ICD-9-CM) – exclusion : antécédent de perforation digestive, MICI, néoplasie	NR
Événement	Perforations haute et basse	Perforations haute et basse
Référence	anti-TNF	anti-TNF
Rituximab – HR ajusté [IC95]	1,72 [0,52-5,69] [§]	0,73 [0,40-1,36] [¶]

§ ajusté sur : âge, sexe, diabète, ATCD d'ulcère, RGO, diverticulite, nombre de biologiques antérieurs, AINS, CTC, anticoagulant, IPP

¶ ajusté sur : Age, sexe, niveau d'éducation, traitement par DMARDs/CTC/AINS à Baseline, antécédent de diabète, maladie pulmonaire chronique, infections sévères, cancer, chirurgie orthopédique, perforation digestive, maladie diverticulaire, vascularite digestive, autres atteintes digestives, DAS28-CRP, HAQ, FR, durée d'évolution de la PR, bDMARDs antérieur. Stratifié par année de début de traitement

L'étude de Strangfeld et al. a retrouvé une incidence de 0,20 cas de perforations digestives basses pour 1000 patients-années chez des patients atteints de PR et traités par RTX (n=928, exposition cumulée = 4950 patients-années) (2). En comparaison aux patients traités par csDMARDs, cette étude ne retrouvait pas de surrisque de perforation digestive basse chez les patients traités par RTX ou ABA (données poolées, HR 0,41 [0,09-1,84]).

Bien qu'il ne semble pas exister de surrisque de perforation digestive chez les patients atteints de PR et traités par RTX, de nombreux cas ont néanmoins été rapportés chez les patients atteints de lymphomes et traités par RTX (62–65). En effet, environ 9 % des patients atteints de lymphome gastro-intestinal vont présenter une perforation digestive. Parmi les perforations associées aux lymphomes, les lymphomes à cellules B sont associés au taux de perforation le plus élevé, soit 59 %, alors que le taux de perforation chez les patients atteints de leucémie myéloïdes chroniques est de 2 % environ. Environ la moitié de ces perforations digestives se produisent sous chimiothérapie, principalement sous protocole R-CHOP (RTX - cyclophosphamide - hydroxydoxorubicine - vincristine – prednisone) (65). Néanmoins les doses de RTX et la fréquence d'administration de ce traitement sont bien plus élevées

en cas d'hémopathie que de PR. Par ailleurs, pour le traitement d'une hémopathie, le RTX est très souvent associé à de fortes doses de CTC.

Bien que de nombreux cas de perforation digestive sous RTX aient été rapportés en cas d'hémopathie, il n'existe pas de surrisque de perforation digestive sous RTX dans la PR.

II-E) Abatacept

Aucun cas rapporté de diverticulite ou de perforation digestive sous ABA n'est retrouvé dans la littérature. Trois études se sont intéressées à évaluer le risque de perforation digestive chez les patients atteints d'une PR traités par ABA en comparaison aux csDMARDs (2), ou aux TNF (3,4). Aucune de ces études n'a montré de surrisque de perforation digestive sous ABA (tableau 12).

Tableau 12: Risque de perforation digestive chez les patients traités par abatacept en comparaison aux patients traités par anti-TNF

Registre - cohorte	Medicare & MarketScan (3)	ARTIS (4)
Population	2 codes de PR (ICD-9-CM) – exclusion : antécédent de perforation digestive, MICI, néoplasie	NR
Événement	Perforations haute et basse	Perforations haute et basse
Référence	anti-TNF	anti-TNF
Abatacept – HR ajusté [IC95]	1,41 [0,90-2,21] [§]	1,25 [0,63-2,50] [¶]

§ ajusté sur : âge, sexe, diabète, ATCD d'ulcère, RGO, diverticulite, nombre de biologiques antérieurs, AINS, CTC, anticoagulant, IPP

¶ ajusté sur : Age, sexe, niveau d'éducation, traitement par DMARDs/CTC/AINS à Baseline, antécédent de diabète, maladie pulmonaire chronique, infections sévères, cancer, chirurgie orthopédique, perforation digestive, maladie diverticulaire, vascularite digestive, autres atteintes digestives, DAS28-CRP, HAQ, FR, durée d'évolution de la PR, bDMARDs antérieur. Stratifié par année de début de traitement

L'analyse des bases de données MarketScan et Medicare comprenant 164 152 PR retrouvait une incidence de 0,76 cas de perforation digestive pour 1000 patients-années [0,53-1,09] chez les patients traités par ABA (3). Ainsi, en comparaison aux patients atteints de PR et traités par TNFi, il n'existait pas de surrisque de perforation digestive chez les patients traités par ABA (HR 1,41 [0,90-2,21]).

Une étude plus récente, présentée au congrès de l'ACR 2018, retrouvait une incidence de 3,29 cas de perforation digestive pour 1000 patients-années [1,87-5,80] chez les patients suivis pour une PR et traités par ABA (4). En comparaison aux patients traités par TNFi, cette étude n'a pas mis en évidence

de surrisque de perforation digestive haute ou basse chez les patients traités par ABA (HR 1,25 [0,63-2,50]).

L'étude de Strangfeld et al. a retrouvé une incidence de 0,51 cas de perforation digestive basse pour 1000 patients-années chez les patients atteints de PR et traités par ABA (n=371, exposition cumulée = 1976 patients-années) (2). En comparaison aux patients traités par csDMARDs, cette étude ne retrouvait pas de surrisque de perforation digestive basse chez les patients traités par RTX ou ABA (données poolées, HR 0,41 [0,09-1,84]).

Il n'existe pas de surrisque de perforation digestive sous ABA dans la PR en comparaison aux patients traités par csDMARDs ou TNFi.

II-F) JAK-inhibiteurs

Les JaK-inhibiteurs (JaKi) sont des traitements de fond synthétiques ciblés (tsDMARD) émergents dans la PR. De nombreux programmes de développement de différents JaKi sont actuellement en cours, et 2 ont l'AMM en France et aux USA dans la PR (tofacitinib et baricitinib). Malgré un manque de recul qui ne permet pas encore de conclure quant à la survenue d'EI sous JaKi, un nombre croissant de données de tolérance à long terme commence à être disponible. L'étude de Xie et al., évaluant les perforations digestives chez 164 152 PR, retrouvait une incidence de perforation digestive sous tofacitinib (TOFA) similaire à celle sous TCZ (respectivement 1,29 [0,42-3,99] et 1,26 [0,73-2,18] pour 1000 patients années) (3). Pour rappel, cette étude retrouvait un surrisque de perforation digestive sous TCZ en comparaison aux TNFi. Ainsi, il semble exister un surrisque de perforation digestive sous TOFA en comparaison aux patients traités par TNFi (HR 3,24 [1,05-10,04]). Néanmoins, le nombre de patients traités par TOFA, et la durée d'exposition au TOFA étaient limités dans cette étude. Par conséquent, ces résultats seront à confirmer par d'autres études de cohorte ou par l'analyse des données de tolérance des différents programmes de développement des JaKi. Concernant les données de tolérance du programme de développement du Baricitinib, 2 cas de perforation digestive basse ont été rapportés, correspondant à 0,5 cas pour 1000 patients-années (66). Pour le moment, aucun autre cas de perforation digestive n'a été rapportés parmi les programmes de développement des autres JaKi (67-69).

Une étude retrouve un surrisque de perforation digestive sous JaK-inhibiteurs, néanmoins, il existe peu de cas rapportés de perforations digestives parmi les programmes de développement des JaKi. Ces résultats seront donc à confirmer.

Partie 3 : Immunologie du système digestif

Afin de comprendre l'implication des traitements de la PR dans les perforations digestives, il est important de comprendre comment s'organise l'épithélium digestif, et plus particulièrement comment s'organise la réponse inflammatoire au sein de cet épithélium. En effet, le système digestif peut être le siège d'affections dévastatrices telles que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) qui surviennent à la suite d'une réponse immunitaire mal contrôlée (70). L'intestin est souvent le premier point de contact du corps avec les microbes, chaque bouchée de nourriture étant accompagnée de nombreux micro-organismes qui rencontrent ensuite la muqueuse digestive. La plupart des microbes sont détruits par le milieu acide de l'estomac, mais quelques pathogènes parviennent jusqu'à l'intestin. L'épithélium digestif représente la première barrière contre l'invasion de ces micro-organismes et permet de lutter contre eux via l'action de cellules du système immunitaire retrouvées localement (71). Dans cette 3^{ème} partie, nous allons dans un premier temps décrire l'organisation de l'épithélium digestif et de son système immunitaire local ; puis nous décrirons la réponse inflammatoire dite « tolérogénique », en réponse à un pathogène de la flore commensale, et la réponse inflammatoire à un pathogène plus virulent ; enfin nous décrirons succinctement les propriétés décrites dans la littérature des différentes cytokines participant à cette réponse inflammatoire.

I) Organisation de l'épithélium digestif et du système immunitaire local

I-A) L'épithélium digestif, une barrière physique

L'épithélium digestif constitue une véritable barrière physique contre les antigènes commensaux et pathogènes. Il est constitué d'une seule couche de cellules. Il s'organise en villosité et microvillosité, permettant d'augmenter sa surface d'absorption (environ 300m² chez l'homme). Entre chaque villosité, on retrouve une crypte qui contient les niches de cellules souches épithéliales et hématopoïétiques permettant un renouvellement constant de l'épithélium. Chaque cellule souche va migrer vers le haut des villosités tout en se différenciant en différents types cellulaires. Au sein de l'épithélium, on retrouve des entérocytes, des cellules entéro-endocrines, des cellules de Paneth, des cellules de Goblet mais également des cellules issues du système immunitaire. Les entérocytes sont les cellules majoritaires de l'épithélium intestinal. Elles jouent un rôle majeur dans la digestion et l'absorption de nutriments. Les cellules entéro-endocrines sécrètent des hormones impliquées dans le métabolisme et la motilité

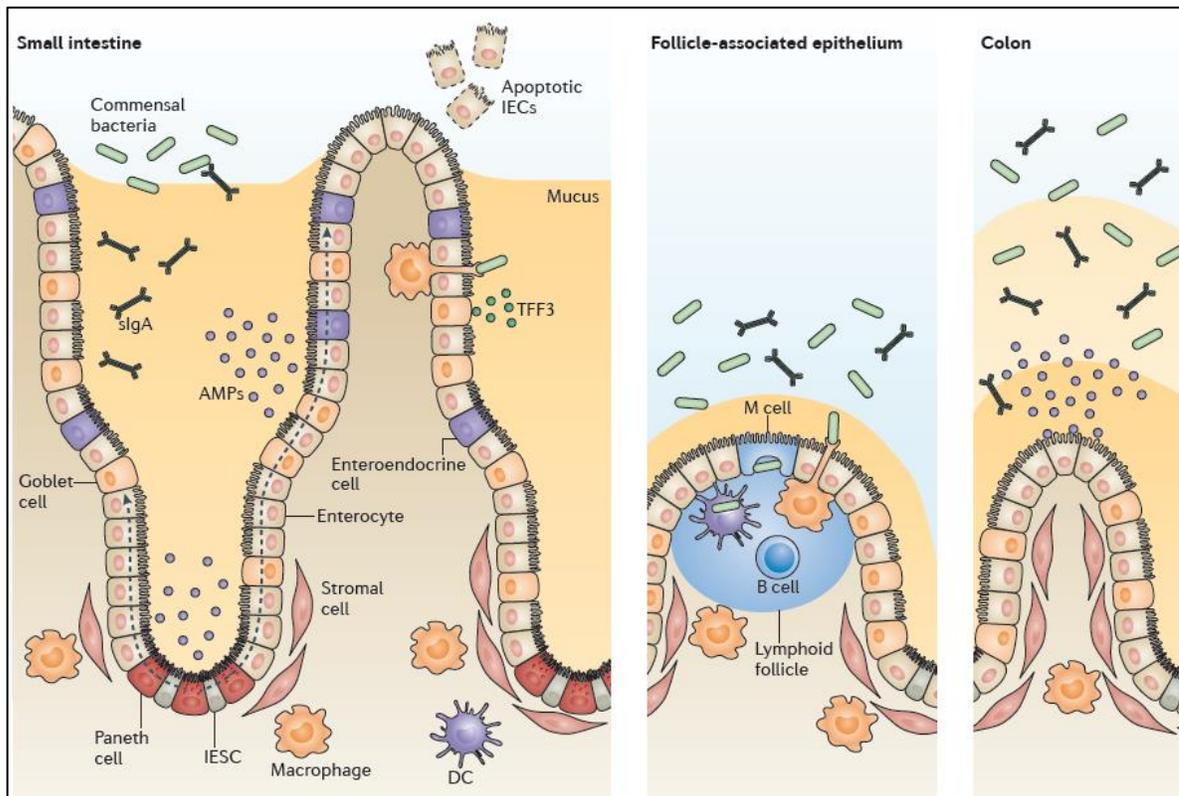
intestinale. La fonction de barrière physique est assurée d'une part par la formation de jonctions serrées entre chaque cellule épithéliale contrôlant ainsi la perméabilité de la muqueuse et empêchant le passage de micro-organismes ou d'antigènes ; mais également via la sécrétion de mucus par les cellules de Goblet, formant une couche protectrice à la surface de l'épithélium (figure 8) (71). Le nombre de cellules de Goblet augmente en distalité, et elles représentent 25% des cellules de l'épithélium digestif au niveau du colon distal. Les cellules de Paneth (présentent uniquement au niveau de de l'intestin et siégeant plutôt au niveau des cryptes) produisent des peptides anti-microbiens (AMPs) sécrétés à la surface de l'épithélium, et permettent également le maintien des cellules souches de la crypte via la sécrétion de plusieurs médiateurs (Wnt3, Notch...) (72).

L'épithélium digestif s'organise en cryptes et en villosités, et forme une barrière physique contre les bactéries. La première défense antibactérienne est réalisée grâce à la couche de mucus recouvrant l'épithélium, sécrétée par les cellules de Goblet, mais également par la présence de peptides anti-microbiens sécrétés par les cellules de Paneth.

I-B) Organisation du système immunologique au sein de la muqueuse intestinale

Dans l'intestin, on retrouve de nombreuses cellules de l'immunité innée et adaptative (macrophages, cellules dendritiques, polynucléaires neutrophiles (PNN), polynucléaire éosinophiles (PNE), mastocytes, lymphocytes T (LT) et lymphocytes B (LB)). Ces cellules résident dans le système lymphoïde intestinal, qui comprend une partie diffuse, répartie dans le tissu conjonctif situé sous la muqueuse intestinale et appelée « lamina propria » et des structures organisées appelées « plaques de Peyer ». Les cellules myéloïdes sont abondantes dans la lamina propria. Les plaques de Peyer sont des structures en forme de dôme, enrichies en tissu lymphoïde, ce qui en fait des sites clés pour la coordination des réponses immunitaires aux agents pathogènes tout en favorisant la tolérance aux micro-organismes de la flore commensale (73). En effet, toutes ces cellules de l'immunité jouent un rôle de sentinelle, en permettant une détection de bactéries commensales et/ou pathogènes, soit par l'intermédiaire de l'épithélium, soit lorsqu'une brèche est présente au niveau du tissu digestif, adaptant ainsi la réponse immunitaire pour maintenir l'homéostasie intestinale, avec une tolérance vis-à-vis des bactéries commensales et au contraire une réponse active dirigée contre les pathogènes. La lamina propria et les plaques de Peyer sont drainées par un réseau lymphatique jusqu'aux ganglions mésentériques (73).

Figure 8 : Organisation de la barrière intestinale, d'après Peterson et al. (71)



Les cellules épithéliales intestinales (IEC) forment une barrière biochimique et physique qui maintient une séparation entre la flore microbienne présente dans la lumière digestive et le système immunitaire muqueux. La niche de cellules souches épithéliales intestinales (IESC), contenant des cellules épithéliales, stromales et hématopoïétiques, permet le renouvellement continu de l'épithélium par des cellules souches résidentes de la crypte. Les IEC différenciées - à l'exception des cellules de Paneth - migrent dans l'axe crypte → villosité, comme indiqué par les flèches en pointillés. Les cellules de Goblet et les cellules de Paneth sécrètent du mucus et des protéines antimicrobiennes (AMP) pour favoriser l'exclusion des bactéries de la surface épithéliale. Les plaques de Peyer correspondent aux centres folliculaires associés à l'épithélium digestif (en bleu sur l'image centrale). La transcytose (via les cellules M) et les IgA sécrétoires (sIgA) contribuent à maintenir cette fonction de barrière. Les cellules M et les cellules de Goblet jouent un rôle de médiateur dans le transport des antigènes luminaux et des bactéries vivantes à travers la barrière épithéliale vers les cellules dendritiques (CD), et les macrophages résidents de l'intestin détectent les antigènes de la lumière intestinale via des dendrites transépithéliales.

Plusieurs mécanismes permettent de détecter la présence de micro-organismes au sein de la lumière intestinale : les plaques de Peyer sont recouvertes d'une couche de mucus beaucoup plus mince, facilitant la détection des pathogènes, et d'un épithélium digestif comprenant des cellules phagocytaires spécialisées appelées « cellules M » qui peuvent transporter le matériel microbien à travers la barrière épithéliale via un processus de transcytose. Enfin, les cellules dendritiques (CD) sont capables d'étendre leurs dendrites entre les cellules épithéliales pour prélever des antigènes qui sont ensuite décomposés et utilisés pour la présentation aux lymphocytes (figure 8) (71).

Au niveau de la lamina propria ou des plaques de Peyer, on retrouve du tissu lymphoïdes composé de cellules de l'immunité innée et adaptative. Plusieurs mécanismes permettent à ces cellules de détecter la présence d'un pathogène au niveau de la lumière intestinale (transcytose par les cellules M, ou intervention directe des cellules dendritiques). Selon le type de pathogène détecté, la barrière intestinale déclenchera une réponse inflammatoire ou tolérogénique.

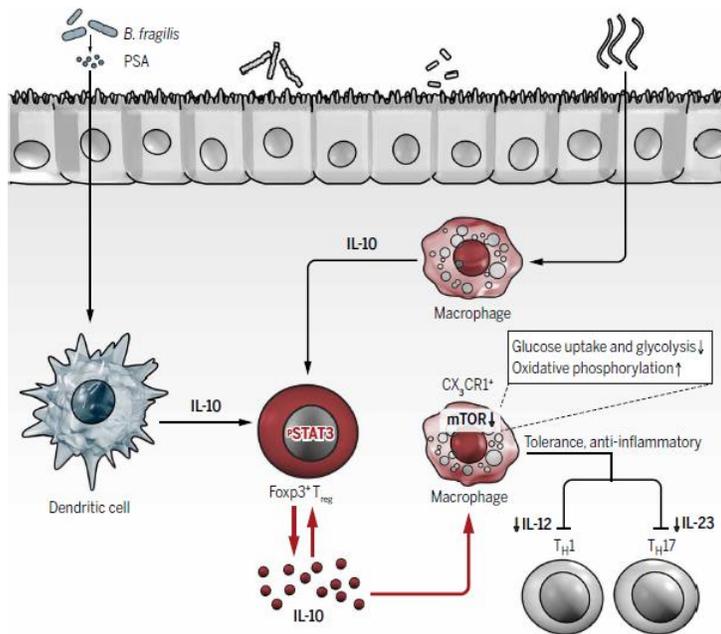
II) Réponse inflammatoire de la muqueuse intestinale

L'intégrité de la barrière intestinale est essentielle, et une dysfonction de cette barrière pourrait être impliquée dans la pathogénie des MICI, mais également dans de nombreuses autres pathologies (SIDA, hépatites virales, maladies cardiovasculaires, cancers digestif) (70,74,75). Avec leur « cargaison » d'antigènes, les CD vont ensuite se diriger vers les LT présents dans la plaque de Peyer. Selon le type d'antigène présenté aux LT, la réponse du système immunitaire de la muqueuse intestinale sera différente. Les décisions d'échantillonnage entraînent généralement ce qui s'appelle une activation tolérogénique lorsque les CD présentent un antigène du « soi ». A l'inverse, le système immunitaire déclenche une réponse inflammatoire lorsque les CD présentent un antigène du « non-soi ».

II-A) Réponse tolérogénique survenant lors de la rencontre avec un micro-organisme de la flore commensale

Lorsque les CD présentent un antigène du « soi » ou de la flore commensale aux LT, cela induit leur différenciation en LT régulateurs (T_{Reg}). Ces T_{Reg} exercent une fonction immunosuppressive via la sécrétion d'une interleukine (IL) anti-inflammatoire : l'IL-10. Ces T_{Reg} migrent ensuite vers la lamina propria (au niveau des villosités) par voie lymphatique, où l'IL-10 exerce une action suppressive sur les cellules immunitaires de la lamina propria et sur la couche épithéliale elle-même, permettant ainsi l'arrêt de la réponse inflammatoire. Cette réaction est appelée « tolérogénique ». L'IL-10 est donc essentielle au maintien de l'homéostasie immunitaire et à la prévention d'une réponse immunitaire inappropriée (figure 9) (73,76).

Figure 9 : Régulation tolérogénique dépendant de l'IL-10 survenant lors de la rencontre d'un micro-organisme de la flore commensale, d'après Zhou et al. (76)



En réponse aux micro-organismes de la flore commensale, les cellules dendritiques et les macrophages sécrètent de l'interleukine 10 (IL-10) qui se lie au récepteur de l'IL-10 exprimé à la surface des lymphocytes T régulateurs (Tregs), ce qui induit une activation STAT3 et l'expression d'une IL-10 abondante. L'IL-10 limite la différenciation des cellules Th1 et Th17 par inhibition de l'IL-12 et de l'IL-23, respectivement. De plus, l'IL-10 régule le métabolisme cellulaire des macrophages en supprimant l'activité mTOR, réduisant ainsi l'absorption du glucose et la glycolyse tout en favorisant la phosphorylation oxydative.

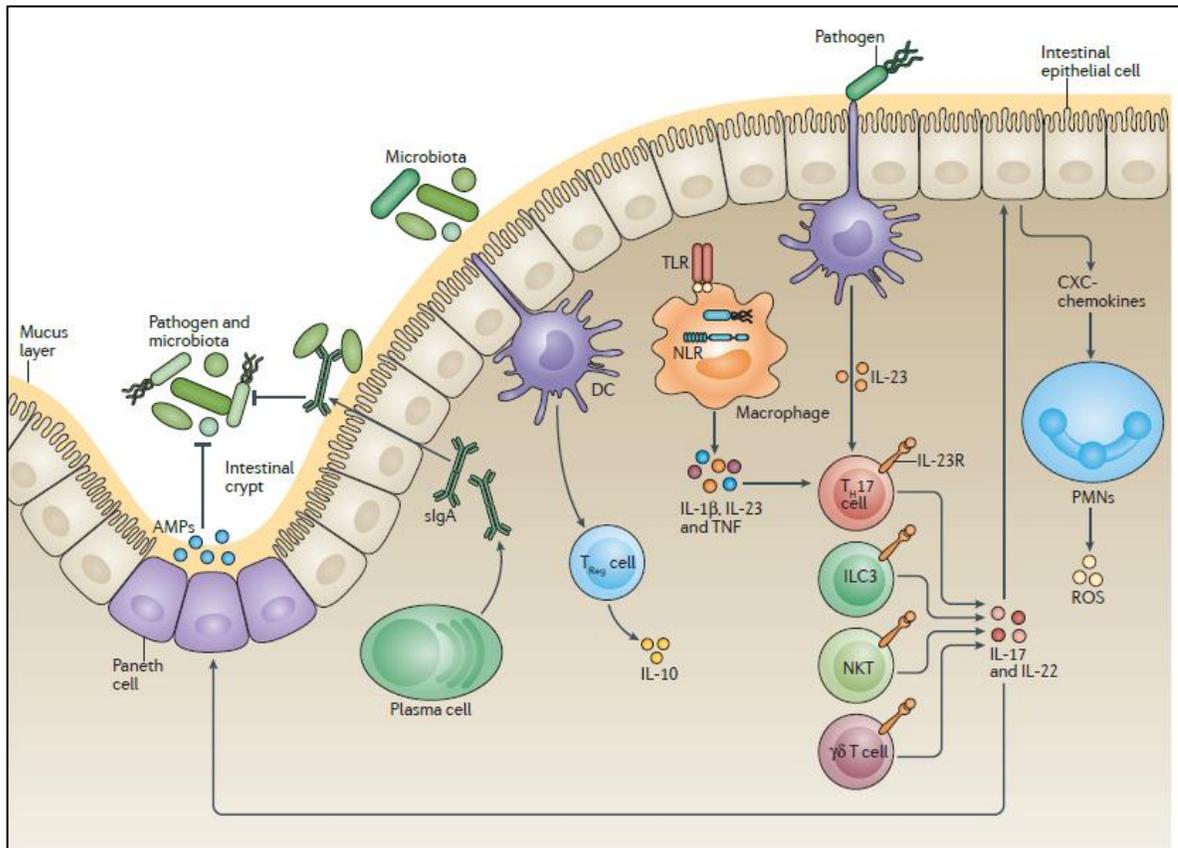
Lors de la rencontre avec un micro-organisme de la flore commensale, la barrière intestinale va mettre en place une réponse dite « tolérogénique » permettant une réponse inflammatoire médiée par l'intermédiaire des T_{reg} et de la sécrétion d'IL-10.

II-B) Réponse inflammatoire survenant lors de la rencontre d'un micro-organisme pathogène

A l'inverse de la réponse tolérogénique, lorsque les CD rencontrent un antigène du « non soi », l'épithélium libère des molécules d'alarme qui activent les cellules immunitaires et inhibent la sécrétion d'IL-10 par les T_{reg}, permettant ainsi une réponse immunitaire adaptée. Les CD sont également activées par cet environnement et libèrent des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6, l'IL-12 et l'IL-23. Lorsque les CD présentent un antigène du « non soi » aux LT, cela induit leur différenciation en LT effecteurs qui entraînent une amplification de la réponse inflammatoire par la sécrétion d'autres cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α , l'interféron gamma (IFN- γ) et l'IL-17. Ces cytokines pro-inflammatoires stimulent ensuite la sécrétion de chémokines (CXC) par l'épithélium intestinal permettant le recrutement des PNNs. Les PNNs peuvent ainsi détruire les bactéries via la netose. Lorsque la menace bactérienne est contrôlée, les PNN restants meurent par apoptose et sont éliminés par les macrophages. Ces cytokines pro-inflammatoires induisent également la production de peptides antimicrobiens (AMP) qui permettent la modulation du microbiote environnant. Enfin, l'interaction des

LT activés avec les LB induit la sécrétion d'IgA par ces derniers qui régulent également la prolifération microbienne. L'intégrité épithéliale est restaurée en remplaçant les cellules endommagées par de nouvelles cellules provenant des cryptes intestinales (figure 10) (73).

Figure 10 : Aperçu général de l'immunité de la muqueuse intestinale contre les agents pathogènes intestinaux et les micro-organismes de la flore commensales, d'après Perez-Lopez et al. (73)



Les cellules dendritiques (DC) détectent les micro-organismes intestinaux. Lorsque les DC détectent un organisme du microbiote résident, les DC induisent une réponse tolérogénique en activant les lymphocytes T régulateurs (T_{reg}) qui sécrètent alors de l'interleukine-10 (IL-10). A l'inverse, lorsque les DC ou les macrophages rencontrent un agent pathogène n'appartenant pas au microbiote résident, ils sécrètent de l'interleukine-23 (IL-23) et permettent la stimulation de plusieurs sous-ensembles de lymphocytes T (LT) qui sécrètent à leur tour des cytokines pro-inflammatoires favorisant l'amplification de la réponse de l'hôte en stimulant la sécrétion de chémokines (CXC) par l'épithélium intestinal permettant le recrutement des neutrophiles (PMNs). Ces cytokines pro-inflammatoires induisent également la production de peptides antimicrobiens (AMP) qui permet la modulation du microbiote environnant. Enfin, l'interaction des LT activés avec les lymphocytes B (LB) induit la sécrétion d'IgA par les LB qui régulent également la prolifération microbienne.

Lors de la rencontre avec un micro-organisme pathogène, la barrière intestinale va produire une réponse inflammatoire, par l'intermédiaire des LTs, LBs, CDs, macrophages et PNN au sein des centres lymphoïdes digestifs. Cette réaction inflammatoire est régulée par les médiateurs de l'inflammation, mettant en jeu de nombreuses cytokines, y compris des chémokines.

III) Impact spécifique des cytokines sur la muqueuse intestinale

III-A) Rôle des cytokines dans la genèse des diverticulites ou des perforations digestives

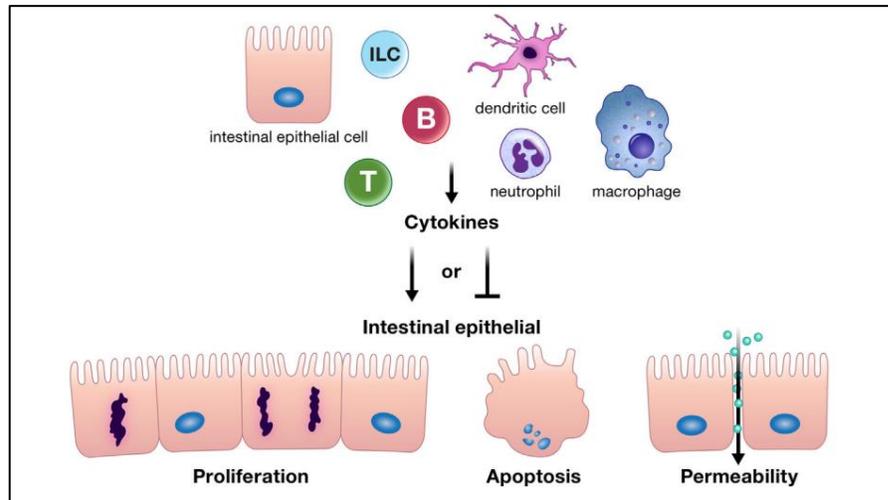
En 1993, 3 études ont identifié des lignées de souris transgéniques déficientes au niveau du système immunitaire qui développaient spontanément une inflammation chronique de l'intestin. Il s'agissait de souris déficientes en IL-2, IL-10, complexe majeur d'histocompatibilité type II (CMH-II), et du récepteur des LTs (TCR) (76). Ces résultats étaient surprenants, et suggéraient un rôle essentiel du système immunitaire dans l'homéostasie intestinale. Ainsi, les cytokines et les chémokines sont des médiateurs jouant un rôle majeur dans la communication intercellulaire et l'homéostasie de la muqueuse intestinale. Néanmoins, elles peuvent également participer à l'inflammation intestinale et aux dommages liés à l'inflammation intestinale. Par exemple, la délétion génétique de l'IL-10 ou de l'IL-2 conduit au développement de colites chez les souris, ce qui suggère le rôle essentiel de ces cytokines dans l'homéostasie digestive (72). Par ailleurs, un certain nombre de cytokines (IL-6, TNF- α , IL-8, IL-1 β et IL-17) sont sur-exprimées dans le tissu digestif inflammatoire, et sont impliquées dans le développement de divers pathologies (70,74,77). Toutefois, les définitions de cytokine pro- ou anti-inflammatoire semblent simplistes et possiblement trompeuses lorsqu'il s'agit de décrire leurs actions sur le système digestif. Ainsi, certaines cytokines permettent la stimulation de la prolifération de l'épithélium intestinal alors que d'autres l'inhibent; certaines permettent d'inhiber ou d'activer l'apoptose; certaines assurent l'intégrité de la barrière épithéliale, d'autres à l'inverse la rendent perméables (figure 10, tableau 13) (72).

Tableau 13 : Action des cytokines sur la muqueuse digestive, d'après Andrews et al.(72)

Actions des cytokines sur l'épithélium digestif		Cytokines
Prolifération de l'épithélium	Stimulation	TNF- α , IL-6, IL-17, IL-22, IL-36, IL-28A, IL-10
	Inhibition	TGF- β , IFN
Apoptose	Excès/Inappropriée	IFN- γ , TNF- α , TGF- β
Intégrité de la barrière intestinale	Renforcement	IL-17, IL-10, IL-6, IL-33
	Perméabilisation	TNF- α , IL-22, IFN- γ

TNF- α = Tumor Necrosis factor alpha ; IL = interleukine ; TGF- β = transforming growth factor beta ; IFN- γ = interféron gamma

Figure 11: Action des cytokines sur la muqueuse digestive, d'après Andrews et al.(72)



Néanmoins, les données de la littérature sont parfois discordantes, puisqu'on peut trouver des rôles pro- ou anti-inflammatoires pour certaines cytokines spécifiques au niveau du système digestif. Ceci s'explique par la diversité des modèles utilisés, des différentes concentrations cytokiniques, des façons distinctes de sur-exprimer ou d'inhiber certaines cytokines dans les études et des situations différentes dans lesquelles ces actions sont évaluées. Ainsi, chaque mode d'action cytokinique doit s'interpréter en fonction du contexte dans lequel il a été décrit. Toutefois, on ne retrouve aucune étude s'intéressant aux rôles cytokiniques à l'échelle cellulaire et du tissu digestif, dans des modèles de diverticulite ou de perforation digestive. Dans la suite de ce paragraphe, nous détaillerons, à titre d'exemple, les rôles spécifiques de l'IL-6 et du TNF- α décrits dans la littérature.

Le caractère pro ou anti-inflammatoire des cytokines ne permet pas à lui seul de prédire leurs actions au sein de l'épithélium digestif. Parmi les cytokines pro-inflammatoires, certaines sont impliquées dans la régénération de l'épithélium en cas de lésion, alors que d'autres inhibent plutôt la prolifération épithéliale ; certaines induisent l'apoptose quand d'autres en protègent ; et certaines renforcent l'intégrité de la barrière intestinale quand d'autres la rendent plus perméable.

III-B) Rôle spécifique de l'IL-6 sur la muqueuse digestive

L'IL-6 est synthétisé par les cellules présentatrices d'antigènes (CDs, macrophages et LBs) et par les LTs CD4⁺ (78). Mais l'IL-6 est aussi produite dans l'intestin par des cellules non hématopoïétiques, dont les cellules épithéliales et les myofibroblastes (79). La production d'IL-6 est induite par de nombreux

stimuli (TNF- α , lipopolysaccharide bactérien (LPS) et adénosine) (78). Les effets de l'IL-6 sont médiés par sa liaison à son récepteur membranaire ou à la chaîne α de son récepteur soluble, exprimés principalement par les leucocytes et à la surface de certaines cellules épithéliales (78). La liaison de l'IL-6 à son récepteur active les voies JaK-STAT, et plus particulièrement la voie JaK-STAT3 (78).

III-B-1) Stimulation de la prolifération de l'épithélium digestif

L'IL-6 permettrait de réguler la prolifération de l'épithélium digestif. Cette fonction est cruciale à la fois pour remplacer les cellules mortes lors de l'élimination homéostatique, mais également pour réparer les lésions de la barrière digestive. L'IL-6 permet de réguler la prolifération épithéliale en augmentant le nombre de cellules souches dans des modèles *in vitro* d'intestin de souris (80). Par ailleurs, les cellules épithéliales de la crypte expriment de l'IL-6 ce qui suggère un mécanisme de régulation autocrine (80). De plus, l'équipe de Kuhn a montré que l'inhibition précoce de l'IL-6, dans des modèles murins de colites bactériennes et de microlésions de la muqueuse induites des biopsies, empêchait la cicatrisation du colon en limitant la prolifération épithéliale (81). Dans cette même étude, les auteurs ont également montré que l'on retrouvait un enrichissement en IL-6 au sein du mucus sécrété à proximité d'une perforation intestinale sur des tissus de patients opérés, ce qui suggère un rôle important de l'IL-6 dans la réparation de l'épithélium digestif en cas de lésion ou de perforation, y compris chez l'homme (81).

III-B-2) Inhibition de l'apoptose des cellules de l'épithélium digestif

Peu d'études se sont intéressées au rôle de l'IL-6 dans l'apoptose des cellules de l'épithélium digestif. Néanmoins, dans un modèle de colite induite par une infection à *Citrobacter rodentium*, l'IL-6 était abondamment sécrétée par les cellules épithéliales coliques et les macrophages, et était nécessaire pour la défense de l'hôte contre le pathogène. En effet, les souris déficientes en IL-6 pouvaient contrôler l'infection bactérienne 2 à 3 semaines plus tard que les souris non déficientes en IL-6, et avaient un taux de mortalité augmenté. Cet effet n'était pas lié à la stimulation des LTs ou des LBs, ni à l'induction d'autres cytokines pro-inflammatoires, mais plutôt à une augmentation de l'apoptose induite par l'infection chez les souris déficientes en IL-6 (82).

III-B-3) Renforcement de l'intégrité de la barrière intestinale

Une perméabilité appropriée de l'épithélium digestif est essentielle pour maintenir l'équilibre entre l'absorption des nutriments et l'exclusion des pathogènes. L'IL-6 joue un rôle important dans le maintien et le renforcement de cette perméabilité intestinale. En effet, l'équipe de Kuhn a montré que des bactéries de type Bacteroidales étaient suffisantes pour induire la localisation de lymphocytes intraépithéliaux dans le colon des souris, et ces cellules étaient une source importante d'IL-6 (81). L'IL-6 était nécessaire au maintien de l'intégrité de la barrière digestive. En effet, les souris IL-6^{-/-} présentaient une expression réduite de la claudine 1 (impliquée dans les jonctions serrées présentes entre les cellules de l'épithélium digestif), une couche de gel de mucus plus mince, et une perméabilité paracellulaire accrue. Toutes ces anomalies étaient corrigées par le transfert des lymphocytes intraépithéliaux IL-6^{+/+} aux souris affectées (81). De plus, les souris déficientes en IL-6 présentaient des ulcérations coliques plus importantes lors d'une infection par *Citrobacter rodentium* ou lors d'une colite induite chimiquement par l'administration de DSS (Dextran Sulfate de Sodium). Ainsi ces souris avaient des ulcérations de la muqueuse plus importantes et une perméabilité accrue de la muqueuse aux infections (83).

III-B-4) Rôle de l'IL-6 sur la motilité colique

Les données de la littérature sur le rôle de l'IL-6 dans la motilité colique sont discordantes. Deux études suggèrent que l'IL-6 serait associée à une diminution de la contractilité colique. Une première équipe a administré de l'IL-6 et de l'IL-1 β en intrapéritonéale à des souris sauvages. Ces souris ont alors développé une colite inflammatoire, et la réponse contractile de leur paroi colique à certains traitements favorisant une hyper-contractilité était diminuée (84). Néanmoins, cette étude ne permet pas de conclure quant à l'effet propre de l'IL-6 sur la paroi colique, puisque les souris étaient également traitées par IL-1 β . Dans une seconde étude portant sur un modèle murin de dysfonction d'organes multiples, une diminution de motilité colique était associée à une augmentation des taux de iNOS (inducible Nitric Oxide Synthase, permettant la production de NO), d'IL-6 et de TNF- α au sein de la couche musculaire du colon (85). Là encore, on ne peut conclure définitivement à un lien de cause à effet entre l'IL-6 et la diminution de contractilité colique.

Deux autres études suggèrent à l'inverse que l'IL-6 serait associée à une contractilité colique augmentée. Dans un modèle murin de souris dépressive, l'injection d'IL-6 au niveau du tissu musculaire

était associée avec une augmentation de la motilité et de la contraction du muscle circulaire lisse colique (86). Enfin, une dernière équipe a comparé 3 modèles de souris : un modèle murin de diabète de type 1 non traité par de l'IL-6 ou des anti-IL-6, un modèle murin de diabète de type 1 traité par un anti-IL-6 et un modèle murin contrôle traité avec de l'IL-6. Ainsi, chez les souris contrôles traités par l'IL-6, et chez les souris diabétiques non traitées par anti-IL-6, la contraction colique était augmentée. A l'inverse, la contraction colique était diminuée chez les souris diabétiques traitées par anti-IL-6 (87). Ces résultats suggèrent donc un rôle majeur de l'IL-6 spécifiquement dans la stimulation de la contractilité colique.

L'IL-6 aurait plutôt un rôle protecteur pour la muqueuse digestive. En effet, l'IL-6 permet une régénération de l'épithélium digestif en cas de lésion, protège contre l'apoptose incontrôlée et renforce l'intégrité de la barrière intestinale. L'IL-6 semble également être associée à une modification de la contractilité colique.

III-C) Rôle spécifique du TNF- α sur la muqueuse digestive

III-C-1) Stimulation de la prolifération de l'épithélium digestif

Tout comme l'IL-6, le TNF- α est impliqué dans la prolifération de l'épithélium digestif. En effet, dans un modèle murin de colite chronique chimiquement induite et d'activation chronique des LTs, la délétion génétique du TNF ou de son récepteur aboutit à une diminution de la prolifération épithéliale et un retard dans la régénération du mucus (88). Cette observation est étonnante, quand on connaît l'action des TNFi dans la maladie de Crohn. Néanmoins, les auteurs suggèrent que dans les MICI traitées par anticorps monoclonaux dirigés contre le TNF- α , l'inflammation serait réduite par induction de l'apoptose des cellules exprimant du TNF- α au niveau de leur surface cellulaire, tandis que la diminution de la prolifération épithéliale et le retard dans la régénération du mucus s'observeraient plutôt lorsqu'est utilisé un traitement par anti-récepteur du TNF- α , non efficace dans les MICIs (88).

III-C-2) Induction de l'apoptose des cellules de l'épithélium digestif

La régulation de l'apoptose est essentielle pour l'homéostasie de l'épithélium digestif, néanmoins la perturbation de l'apoptose peut rapidement compromettre l'intégrité de la barrière intestinale. En

effet, un excès d'apoptose au sein de l'épithélium digestif est décrit dans les MICIs, bien que l'on ne sache pas s'il s'agit d'un évènement déclenchant l'inflammation, une conséquence de cette inflammation ou un processus combinant les deux (89). Un excès d'apoptose au sein de la muqueuse digestive est également décrit lors des sepsis (74). Si le TNF- α est impliqué dans la régénération de l'épithélium digestif en stimulant sa prolifération, il est aussi impliqué dans l'induction de l'apoptose des cellules épithéliales. L'injection de TNF- α à des souris induit l'apoptose des cellules épithéliales de l'intestin en 6h (72). L'induction de l'apoptose par le TNF- α serait principalement médiée par les récepteurs 1 du TNF, l'ostéopontine, et la protéine pro-apoptotique cIAP1 (72). Le TNF- α est également impliqué dans la nécrose cellulaire survenant dans un contexte pro-inflammatoire. Dans un modèle de délétion (knock-out) conditionnelle de caspase 8 (enzyme déclenchant l'apoptose via la voie extrinsèque) au niveau de l'épithélium digestif, la nécrose des cellules épithéliales était déclenchée par la sécrétion de TNF- α par d'autres cellules épithéliales stimulées par un lipopolysaccharide bactérien (LPS) (90).

III-C-3) Perméabilisation de l'épithélium digestif

Contrairement à l'IL-6, qui semble permettre de renforcer l'imperméabilité de la barrière intestinale, le TNF- α semble plutôt perturber l'intégrité de cette barrière intestinale et promouvoir sa perméabilité. En effet, la stimulation de l'épithélium digestif par le TNF- α conduit à une diminution de l'expression de claudine 1, d'occludine et de ZO-1 (impliquées dans les jonctions serrées présentes entre les cellules de l'épithélium digestif) (72).

Le TNF- α semble plutôt avoir un rôle pathogène sur la muqueuse digestive. En effet, bien que le TNF- α favorise la prolifération de l'épithélium digestif, il est également associé à un excès d'apoptose inappropriée et à une augmentation de la perméabilité de la barrière intestinale.

Etude personnelle

I) Objectifs

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer le risque de perforations digestives hautes et basses en pratique quotidienne chez les patients suivis pour une PR traités par TCZ en comparaison aux patients traités par RTX et ABA en France.

Les objectifs secondaires de notre étude étaient :

- Evaluer l'incidence des diverticulites, des perforations digestives hautes et basses, des perforations digestives liées à une diverticulite et des perforations digestives liées à une autre étiologie dans le groupe de patients traités par TCZ, dans le groupe de patients traités par ABA, dans le groupe de patients traités par RTX et dans la population globale de l'étude
- Evaluer le risque de diverticulites, des perforations digestives liées à une diverticulite et des perforations digestives liées à une autre étiologie dans le groupe de patients traités par TCZ en comparaison aux patients traités par ABA ou RTX
- Identifier les facteurs de risques de diverticulites, de perforations digestives hautes et basses, des perforations digestives liées à une diverticulite et des perforations digestives liées à une autre étiologie dans le groupe de patients traités par TCZ, dans le groupe de patients traités par ABA, dans le groupe de patients traités par RTX et dans la population globale de l'étude
- Décrire la présentation clinique et paraclinique, la prise en charge et l'évolution des diverticulites, des perforations digestives hautes et basses, des perforations digestives liées à une diverticulite et des perforations digestives liées à une autre étiologie dans le groupe de patients traités par TCZ, dans le groupe de patients traités par ABA, dans le groupe de patients traités par RTX et dans la population globale de l'étude

- Comparer la présentation clinique et paraclinique, la prise en charge et l'évolution des diverticulites, des perforations digestives hautes et basses, des perforations digestives liées à une diverticulite et des perforations digestives liées à une autre étiologie chez les patients traités par TCZ en comparaison aux patients traités par ABA ou RTX
- Evaluer le risque de mortalité liées aux diverticulites et aux perforations digestives hautes et basses, des perforations digestives liées à une diverticulite et des perforations digestives liées à une autre étiologie dans le groupe de patients traités par TCZ, dans le groupe de patients traités par ABA, dans le groupe de patients traités par RTX et dans la population globale de l'étude

II) Matériels et méthodes

II-A) Bases de données

Nous avons analysé les données de patients atteints de PR (répondant aux critères ACR 1987) en réponse insuffisante à au moins un traitement de fond, suivis prospectivement dans 3 registres français évaluant l'efficacité et la tolérance du TCZ (REGATE), du RTX (AIR-PR) et de l'ABA (ORA) dans 107 centres français, de septembre 2005 à août 2013. Le protocole de chaque registre est détaillé ci-dessous.

II-A-1) REGATE

Le registre REGATE (REGistry-RoAcTEmra) correspond à une étude observationnelle prospective multicentrique française ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du TCZ IV en pratique courante chez les patients atteints de PR active en échec d'un DMARD synthétique ou d'une autre biothérapie. 1496 patients ont pu être inclus entre janvier 2011 et mai 2013, grâce à la participation de 78 centres (CHU et CH). Pour être inclus dans le registre REGATE le patient devait être âgé de 18 ans ou plus, avoir une PR répondant aux critères de l'ACR-1987 et recevoir un traitement par TCZ en dehors d'un essai clinique depuis le 1er juin 2010.

La durée totale de l'observation par patient était de 5 ans pour tout patient. L'administration du TCZ IV était prévue toutes les 4 semaines. Afin de ne pas modifier la prise en charge des patients, ces derniers étaient revus tous les mois. Les visites renseignées dans le cahier d'observation après la première perfusion étaient prévues à 6 mois, puis tous les 12 mois pendant 5 ans, ou plus tôt, en cas d'effets indésirables graves ou échappement. Il ne s'agissait que d'une simple recommandation puisque, dans la mesure où il s'agissait d'une étude observationnelle, le médecin décidait seul de la fréquence de suivi de ses patients. Le médecin s'engageait à remplir une fiche de suivi au moins tous les 6 mois pendant 5 ans. La participation à ce registre était entièrement volontaire. Le patient pouvait refuser d'y participer ou se retirer à n'importe quel moment sans avoir à se justifier et sans aucun préjudice pour la suite des soins. Le schéma de suivi du registre REGATE est disponible en Annexe (annexe 3).

Le recueil des données était réalisé grâce à un cahier d'observation électronique (e-CRF). Après avoir obtenu le consentement écrit, daté et signé du patients, le médecin recueillait les informations requises pour l'étude et les consignait au moyen de son ordinateur dans l'e-CRF sur le site Internet de l'étude. Il était aidé, pour la visite d'inclusion puis toutes les visites de suivi, par des techniciens d'étude clinique

(TEC) connaissant le e-CRF et se déplaçant sur site. Le détail de l'ensemble des variables recueillies dans le registre REGATE à la visite d'inclusion et lors des visites de suivi est disponible en annexe 2.

La déclaration des éventuels événements indésirables était faite par le médecin investigateur avec l'aide du TEC en charge du centre au moyen des formulaires de l'e-CRF prévus à cet effet. Les événements indésirables suivants étaient répertoriés : réaction à la perfusion (éruption cutanée, hypo ou hypertension artérielle, fièvre, choc anaphylactique), infection sévère, complication digestive (sigmoïdite, perforation digestive, colite), événement cardiovasculaire (AVC, IDM, SCA), événement hémorragique spontané et grave, accident thromboembolique, survenue de cancer ou lymphome, affection démyélinisante. La relation de causalité au TCZ était évaluée pour chaque événement indésirable rapporté. L'évolution dans la suite de la survenue de l'événement indésirable ainsi que les conséquences sur les perfusions de TCZ (arrêt temporaire, arrêt définitif, modification de la posologie ou poursuite du traitement habituel) étaient rapportées.

Un événement indésirable grave était défini comme un événement entraînant un décès ou une mise en jeu du pronostic vital, une hospitalisation ou prolongation de l'hospitalisation, une invalidité ou incapacité permanente, se traduisant par une anomalie congénitale ou étant considéré comme médicalement significatif. Ces événements étaient transmis aux coordinateurs (Pr MOREL et Pr SIBILIA) au fil de l'eau. La signalisation de ces événements nécessitait ensuite leur validation par 2 experts issus du comité de pilotage de REGATE (Pr MOREL et Pr CONSTANTIN). Des précisions sur les complications digestives survenues sous TCZ pouvaient être demandées aux investigateurs et ARC des centres. Après validation, les déclarations d'événements indésirables graves validées étaient transmises au département de pharmacovigilance de Roche.

II-A-2) AIR-PR

Le registre AIR-PR (Auto-Immunité et Rituximab – Polyarthrite Rhumatoïde) correspond à une étude observationnelle prospective multicentrique française ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du RTX en pratique courante chez les patients atteints de PR active réfractaire aux traitements de fond et en échec d'au moins un TNFi. 1986 patients ont pu être inclus entre mars 2007 et août 2013, grâce à la participation de 86 centres (CHU et CH).

Pour être inclus dans le registre AIR-PR, les patients devaient avoir une PR répondant aux critères de l'ACR-1987 réfractaire aux traitements de fond, ayant une intolérance ou un échec à au moins un TNFi ou une contre-indication absolue aux TNFi.

La durée totale de l'observation par patient était de 5 ans pour tout patient. Il était recommandé au médecin d'utiliser le RTX selon le RCP de ce produit dans la PR (soit 1000 mg de RTX en perfusion IV, 2 perfusions à 15 jours d'intervalle, avec prémédication (antipyrétique (paracétamol, 1 g per os) et antihistaminique (chlorhydrate de diphenhydramine, 100 mg IV, ou équivalent) 30 à 60 mn avant chaque perfusion de RTX ; 100 mg de méthylprednisolone IV recommandés 30 min avant la perfusion de RTX), et en association au MTX). La décision de retraitement par RTX en cas de rechute de la maladie appartenait au clinicien. Les modalités de retraitement (1 perfusion de 1 g ou 2 perfusions de 1 g à 15 jours d'intervalle) étaient également laissées à l'appréciation du clinicien. Il fallait respecter un délai d'au moins 24 semaines entre 2 traitements et vérifier que le taux de neutrophiles était supérieur à 1 500/mL avant de retraiter le patient. Il était conseillé (à titre indicatif uniquement) de revoir le patient environ 1 mois après le traitement (visite non renseignée dans le CRF), puis à environ 3 mois, 6 mois, puis tous les 6 mois environ. Le médecin s'engageait à remplir une fiche de suivi au moins tous les 6 mois pendant 5 ans. La participation à ce registre était entièrement volontaire. Le patient pouvait refuser d'y participer ou se retirer à n'importe quel moment sans avoir à se justifier et sans aucun préjudice pour la suite des soins. Le schéma de suivi du registre AIR-PR est disponible en Annexe (annexe 4).

Le recueil des données était réalisé grâce à un cahier d'observation électronique (e-CRF). Après avoir obtenu le consentement écrit, daté et signé du patients, le médecin recueillait les informations requises pour l'étude et les consignait au moyen de son ordinateur dans l'e-CRF sur le site Internet de l'étude. Il était aidé, pour la visite d'inclusion puis toutes les visites de suivi, par des techniciens d'étude clinique (TEC) connaissant le e-CRF et se déplaçant sur site. Le détail de l'ensemble des variables recueillies dans le registre AIR-PR à la visite d'inclusion et lors des visites de suivi est disponible en annexe 2.

La déclaration des éventuels événements indésirables survenant chez des patients inclus dans le registre AIR-PR devait être faite par le médecin traitant au moyen des formulaires de l'e-CRF prévus à cet effet. Les événements indésirables suivants étaient répertoriés : réaction à la perfusion (éruption cutanée, hypo ou hypertension artérielle, fièvre, choc anaphylactique), survenue d'un événement grave (décès, handicap/incapacité persistance ou significative), maladie sérique (fièvre, arthralgies ou arthrites, purpura, 3 à 10 jours après la perfusion précédente), infection sévère (antibiothérapie IV et/ou hospitalisation y compris réactivation du virus de l'hépatite B), accident thrombo-embolique,

développement d'une autre maladie auto-immune, développement d'une vascularite, apparition de psoriasis, survenue de cancer ou de lymphome, autre événement indésirable. La relation de causalité au RTX était évaluée pour chaque événement indésirable rapporté. Le traitement et la nécessité d'une hospitalisation pour chaque événement indésirable était rapportée. L'évolution dans la suite de la survenue de l'évènement indésirable ainsi que les conséquences sur les perfusions de RTX (arrêt temporaire, arrêt définitif, modification de la posologie ou poursuite du traitement habituel) étaient rapportées.

II-A-3) ORA

Le registre ORA (Orencia et « Rheumatoid Arthritis ») correspond à une étude observationnelle prospective multicentrique française ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'ABA en pratique courante chez les patients atteints de PR. 1019 patients ont pu être inclus entre juin 2007 et août 2013, grâce à la participation de 82 centres (CHU et CH). Pour être inclus dans le registre ORA, les patients devaient avoir une PR répondant aux critères de l'ACR-1987 et débuter un traitement par ABA IV.

La durée totale de l'observation par patient était de 5 ans pour tout patient. Il était conseillé (à titre indicatif uniquement) de revoir le patient environ 1 mois après le traitement (visite non renseignée dans le CRF), puis à environ 3 mois, 6 mois, puis tous les 6 mois environ. Le schéma de suivi du registre ORA est disponible en Annexe (annexe 5). Il était recommandé au médecin d'utiliser l'ABA selon le RCP de ce produit dans la PR (dose adaptée au poids (P) ($P < 60$ kg, dose = 500 mg ; $60 \text{ kg} \leq P \leq 100$ kg, dose = 750 mg ; $P > 100$ kg, dose = 1000 mg) ; après la première perfusion, administration aux semaines 2 et 4 puis toutes les 4 semaines ; en association au MTX). La participation à ce registre était entièrement volontaire. Le patient pouvait refuser d'y participer ou se retirer à n'importe quel moment sans avoir à se justifier et sans aucun préjudice pour la suite des soins.

Le recueil des données était réalisé grâce à un cahier d'observation électronique (e-CRF). Après avoir obtenu le consentement écrit, daté et signé du patients, le médecin recueillait les informations requises pour l'étude et les consignait au moyen de son ordinateur dans l'e-CRF sur le site Internet de l'étude. Il était aidé, pour la visite d'inclusion puis toutes les visites de suivi, par des techniciens d'étude clinique (TEC) connaissant le e-CRF et se déplaçant sur site. Le détail de l'ensemble des variables recueillies dans le registre ORA à la visite d'inclusion et lors des visites de suivi est disponible en annexe 2.

La déclaration des éventuels événements indésirables survenant chez des patients inclus dans le registre ORA a été réalisée selon les mêmes modalités que dans le registre AIR-PR (voir paragraphe précédent).

II-B) Variables d'intérêt, gestion des données manquantes et définitions

L'ensemble des patients inclus dans les registres a été analysé dans notre étude. Pour l'ensemble des patients inclus dans notre travail, les données suivantes ont été recueillies dans chaque registre (annexe 6) :

- À l'inclusion :
 - Données liées à la biothérapie d'intérêt : nombre de patient par groupe, suivi dans un autre registre, dose administrée du traitement de fond (mg/kg) et dose totale (mg), durée d'exposition (mois), durée de suivi (mois)
 - Données médicales des patients : âge, sexe, antécédents (diabète, dyslipidémie, néoplasie, infections (sepsis, infections ostéoarticulaires, urinaires, pulmonaires, cutanées, digestives, autres), antécédents digestifs (perforations digestives, ulcère gastro-duodéal, gastrite, diverticulose compliquée ou non)
 - Données concernant la PR :
 - Durée d'évolution, positivité du FR et des anti-CCP
 - Historique des traitements : corticothérapie, nombre de csDMARDs, biothérapie (nombre de biothérapies antérieures, traitement antérieur par TNFi, RTX, ABA)
 - Traitement à l'inclusion dans le registre : corticothérapie (dose en mg/j et score de corticothérapie), csDMARDs (nombre de csDMARDs, traitement par MTX, LEF, SSZ, HCQ et autres csDMARDs)
 - Antécédents de vascularite rhumatoïde (précision si digestive) et d'amylose
 - Activité à l'inclusion : DAS28, DAS28-CRP, NAD, NAG, CRP (mg/L), VS (mm/h), EVA maladie
- A chaque visite de suivi : DAS28, DAS28-CRP, dose de corticoïdes (mg/j) et score de corticothérapie

Les patients inclus dans plusieurs registres n'ont pas été exclus. Lorsque la durée d'exposition n'était pas recueillie, elle a été calculée (durée entre la première perfusion et la dernière perfusion). Lorsque les patients n'avaient reçu qu'une seule perfusion ou qu'un seul cycle de RTX, la durée d'exposition était recueillie à 6 mois. La durée de suivi dans les registres était calculée comme le temps entre la première perfusion et la dernière visite de suivi. Lorsque l'âge était manquant, il était recalculé par rapport à la date de la première perfusion.

L'exposition au tabac était prise en compte si les patients avaient un tabagisme actif ou sevré.

Les comorbidités des patients étaient analysés par l'intermédiaire de l'index de comorbidités de Charlson (annexe 7) (91). Les antécédents de diabète, d'infarctus du myocarde, d'AVC et l'exposition au tabac étaient recueillis dans REGATE, mais ont été recodés pour les patients d'AIR-PR et ORA parmi les données recueillies dans les antécédents cardiovasculaires. Les antécédents d'insuffisance cardiaque, pulmonaire, hépatique et rénale étaient recueillis dans les 3 registres. L'antécédent de démence n'était recueilli dans aucun des 3 registres, et a été recodés parmi les antécédents généraux des patients et les précisions concernant les patients présentant un handicap ou une perte d'autonomie. Devant le diagnostic de PR, tous les patients avaient 1 point pour l'item connectivite/maladie auto-immune. L'antécédent de SIDA était recueilli dans REGATE et ORA, mais a été recodé parmi les antécédents de déficits immunitaire primitifs ou acquis dans AIR-PR. Les antécédents de leucémie ou d'hémopathie n'étaient recueillis dans aucun des 3 registres et ont été recodés à partir des antécédents de cancer. L'antécédent de lymphome était recueilli dans le registre AIR-PR mais a été recodé à partir des antécédents de cancer.

Les antécédents d'infections ont été recodées en sepsis, infections ostéoarticulaires, urinaires, pulmonaires, cutanées, digestives et autres infections (gynécologique, virales, ORL...). Les antécédents de tuberculose pulmonaire étaient inclus dans les antécédents d'infections pulmonaires. Lorsque les patients avaient plusieurs antécédents d'infections, l'infection prise en compte était la plus grave (sepsis généralisée) ou la plus fréquente pour ce patient (plusieurs patients avaient par exemple des infections pulmonaires récurrentes). Les antécédents digestifs n'étaient recueillis que dans REGATE mais étaient quand même analysés devant leur importance pour notre étude.

La durée d'évolution de la PR était calculée comme la durée entre la date de diagnostic de la PR et la 1^{ère} perfusion réalisée dans le registre. Lorsque la séropositivité pour les FR ou les anti-CCP n'était pas renseignée, elle a été recalculée par rapport au taux de FR et/ou anti-CCP et les valeurs seuils des laboratoires. Les patients étaient considérés comme séropositifs pour la PR s'ils étaient FR+ et/ou ACPA+. L'atteinte radiographique, caractérisée par la présence d'érosion, n'était disponible que dans

le registre REGATE, par conséquent, cette donnée n'a pas été analysée. Etant donné le faible nombre de patients atteints de vascularite rhumatoïde ou d'amylose dans les registres, ces données n'ont pas été incluses dans l'analyse.

Pour l'historique des traitements, l'antécédent de traitement par corticothérapie n'était pas recueilli dans REGATE, et cette donnée n'a pas pu être recodée. Par conséquent, cette donnée n'a été analysée que dans AIR-PR et ORA. L'antécédent de traitement par csDMARDs (MTX, LEF, SSZ, HCQ, azathioprine (AZA), cyclophosphamide (CYC) et sels d'or) a été analysé par le nombre de csDMARDs antérieur calculé pour chaque patient. L'historique de traitement par biothérapie (TNFi (ETN, ADA, IFX, CTZ, golimumab), ABA, RTX) a été analysé par le nombre de biothérapie antérieure calculé pour chaque patient. Nous avons également recueilli le nombre de TNFi antérieur et l'antécédent de traitement par au moins un TNFi, ABA ou RTX pour chaque patient.

A l'inclusion, le traitement de fond associé au TCZ ou au RTX ou à l'ABA était analysé par :

- Le fait d'avoir un csDMARDs associé, quel que soit le csDMARDs
- Type de csDMARDs associé (MTX, LEF, SSZ, HCQ et autres csDMARDs (incluant AZA, CYC et les sels d'or))

Comme la dose de corticoïde n'était pas toujours saisie lors des visites d'inclusion et durant le suivi, et que celle-ci était variable selon les poussées des patients, l'exposition aux corticoïdes était analysée avec un système de point : si la dose de cortisone était <5mg/jour, le score était de 0, si la dose de cortisone était entre 5 et 10 mg/jour, le score était de 0,5 et si la dose de cortisone était supérieure à 10 mg/jour, le score de corticothérapie était de 1. Nous avons ainsi calculé un score compris entre 0-1 pour établir une exposition moyenne aux corticoïdes durant la totalité du suivi des patients.

A l'inclusion et durant le suivi, si le DAS28 ou le DAS28-CRP n'était pas saisi pour le patient, il était calculé, lorsque les composantes du DAS étaient saisies, selon les formules suivantes (92) :

$$DAS28 = 0,56 \times \sqrt{NAD} + 0,28 \times \sqrt{NAG} + 0,7 \times \ln(VS) + 0,014 \times EVA$$

$$DAS28 - CRP = 0,56 \times \sqrt{NAD} + 0,28 \times \sqrt{NAG} + 0,36 \times \ln(CRP + 1) + 0,014 \times EVA + 0,96$$

Afin de s'affranchir de la donnée « CRP », qui pourrait présenter un biais d'analyse chez les patients traités par TCZ, nous souhaitons recueillir les composantes du CDAI afin de le calculer (CDAI = NAD + NAG + EVA patient + EVA médecin) (93). Néanmoins, la donnée EVA médecin était le plus souvent manquante, et le CDAI n'a donc pas pu être inclus dans l'analyse.

L'activité de la maladie durant le suivi était évaluée par la moyenne des scores de DAS28 ou de DAS28-CRP saisi ou calculé aux différentes visites de suivi et à l'inclusion. La dose moyenne de corticothérapie durant le suivi était évaluée par la moyenne de doses de corticoïdes saisies durant le suivi et à l'inclusion.

II-C) Identification des événements indésirables d'intérêts

Les événements type perforation digestive haute, perforation d'ulcère, perforation de diverticulite, perforation digestive basse, ont été filtrés parmi l'ensemble des événements indésirables recueillis dans les registres, après avoir établi une liste de termes, identifiés en analogie aux « MEDDRA termes » permettant de relever tous les événements d'intérêt (tableau 1). Nous avons également recherché les événements correspondant à une diverticulite en recherchant les termes « diverticulite », « diverticulose » et « sigmoïdite ». Ces événements ont ensuite été définis comme étant une perforation gastro-intestinale ou une diverticulite par un recueil des données auprès du rhumatologue traitant et du dossier médical, puis ont été validés par deux investigateurs indépendants en aveugle dont un chirurgien digestif (Dr HERRERO, chirurgien digestif et Pr MOREL, rhumatologue). Les événements retenus étaient les perforations gastro-intestinales validées, à l'exclusion des perforations iatrogène ou traumatique. La diverticulite était définie par une inflammation ou une infection d'un diverticule colique. La diverticulite était dite compliquée s'il survenait un abcès, une péritonite ou une fistule ; sinon la diverticulite était dite simple. Nous avons utilisé la classification de Hinchey pour préciser le degré de complication de la diverticulite (Stade 1 phlegmon ou abcès péri colique ; Stade II abcès pelvien, abdominal ou rétro péritonéal (péritonite localisée) ; Stade III péritonite généralisée purulente ; Stade IV Péritonite fécale.) Les perforations digestives hautes étaient définies par une perforation survenant avant la jonction gastroduodénale (ligament de Treitz), et les perforations digestives basses après. Les patients étaient considérés comme exposés au traitement s'ils avaient reçu au moins 1 dose du traitement dans les 3 mois précédents dans le cas du TCZ ou de l'ABA et dans les 6 mois pour le RTX.

Les événements indésirables digestifs ont ensuite été analysés en 4 catégories :

- Diverticulite
- Perforation digestive toute cause
- Perforation digestive liée à une diverticulite
- Perforation digestive liée à une étiologie autre qu'une diverticulite

Tableau 14: Termes retenus pour rechercher les événements type perforation gastro-intestinale dans les registres.

Abcès abdominal, abcès de l'abdomen	Fistule recto-urétrale
Abcès anal, abcès de l'anus	Gangrène gastro-intestinale
Abcès appendiculaire, abcès de l'appendice	Hémorragie gastrique
Abcès colique, abcès du colon	Hémorragie gastro-intestinale
Abcès de la paroi abdominale.	Hémorragie intestinale
Abcès du cul de sac de douglas	Hémorragie intra-abdominale
Abcès intestinal, abcès de l'intestin	Perforation diverticulaire
Abcès para-œsophagien	Perforation duodénale
Abcès péritonéal, abcès de péritoine	Perforation d'ulcère duodéal
Abcès périnéal, abcès du périnée	Perforation d'ulcère gastrique
Abcès péri-rectal	Perforation d'ulcère gastro-intestinal
Abcès rectal, abcès du rectum	Perforation d'ulcère iléal
Abcès rétropéritonéal	Perforation d'ulcère intestinal
Fistule trachéo-oesophagienne	Perforation d'ulcère jéjunal
Fistule anale	Perforation d'ulcère œsophagien
Fistule aorto-duodénale	Perforation d'ulcère peptique
Fistule aorto-œsophagienne	Perforation gastrique
Fistule ano-vulvaire	Perforation gastro-intestinale
Fistule colique	Perforation iléale
Fistule entéro-colique	Perforation intestinale
Fistule entéro-cutanée	Perforation du petit intestin
Fistule entéro-vésicale	Perforation jéjunal
Fistule gastro-intestinale	Perforation œsophagienne
Fistule gastrique	Perforation rectale
Fistule gastro-pleurale	Péritonite
Fistule gastro-splénique	Péritonite bactérienne
Fistule intestinale	Rupture de l'œsophage
Fistule oesophago-bronchique	Ulcère perforé

La mortalité liée à la perforation digestive était définie comme toute cause de décès survenant dans les 30 jours après l'évènement. Nous avons également analysé les décès relevés dans chaque registre, afin d'établir un lien de causalité à une perforation gastro-intestinale lorsque c'était le cas.

II-D) Recueil de données concernant les événements indésirables d'intérêt

Après avoir identifié les événements indésirables d'intérêt dans la liste des événements indésirables des registres, nous avons complété le recueil pour ces événements afin d'analyser plus précisément les présentations cliniques et paracliniques des diverticulites et des perforations digestives et leur prise en charge. Pour ce faire, nous avons collecté les données cliniques et paracliniques de ces EI à partir d'une

fiche de recueil de donnée établie à priori (annexe 8) et envoyée dans les différents centres aux médecins investigateurs. Les données étaient ensuite soit collectées dans cette fiche directement par le médecin investigateur du centre ou par le TEC du centre (REGATE) ; soit les médecins investigateur nous envoyaient les comptes rendus d'hospitalisation correspondants à la perfusion précédant et suivant la perforation, le compte rendu d'hospitalisation pour perforation ou diverticulite (chirurgie ou médecine) le cas échéant, le bilan biologique au diagnostic, le compte rendu du scanner du diagnostic et le compte rendu anatomopathologique et opératoire le cas échéant. Les données des patients étant anonymisées, nous avons obtenu l'accord des coordinateurs des registres (Pr Jacques Morel pour REGATE et Pr Jacques Éric Gottenberg pour AIR-PR et ORA).

Nous avons ainsi recueilli des données plus précises pour les patients ayant présenté une perforation digestive ou une diverticulite: traitement de la polyarthrite au moment de la perforation (csDMARDS, biothérapie avec durée de traitement et posologie), corticothérapie et prise d'AINS (avec posologie au moment de la perforation), activité de la maladie au moment de la perforation (via DAS-28 et CDAI), délai diagnostique (durée entre la date du premier symptôme et le diagnostic de perforation digestive), localisation de la perforation (haute, basse), étiologie retenue de perforation digestive (diverticulite, ulcère gastroduodéal, appendicite, maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), néoplasie, geste endoscopique ou chirurgical, indéterminée), les facteurs de risque de perforations digestives (tabac, alcool, corticothérapie, AINS, diabète, dyslipidémie, infection chronique à H.Pylori, antécédent de diverticulose ou diverticulite, antécédent de cancer solide ou hématologique gastro-intestinal, MICI, autres pathologies intestinales), présentation clinique (constantes (tension artérielle, fréquence cardiaque, température), symptomatologie initiale (Asthénie, douleurs abdominales intenses inhabituelles, douleurs thoraciques atypiques), défense, contracture, masse abdominale, distension abdominale, vomissements, arrêts des matières et des gaz, diarrhées, choc, autre), paramètres biologiques (hémoglobine, leucocytes dont polynucléaires neutrophiles et lymphocytes, plaquettes, CRP, urée, amylase, créatinine, albumine), sémiologie scanographique de la perforation (perforé bouché, abcès au contact, péritonite localisée ou généralisée, pneumopéritoine libre ou isolée), stratégie thérapeutique (si traitement médical premier, traitement par sonde de Taylor (ulcère) ou antibiotique, et chirurgie si échec de prise en charge médicale ou traitement chirurgical premier par laparotomie ou cœlioscopie), évolution (guérison, récurrence, décès dans les 30 et les 90 jours), modification de traitement de fond après perforation avec précision si besoin. Concernant le traitement par AINS au moment de l'événement indésirable, la dose d'AINS utilisée a été recueillie selon le score ASAS (94).

II-E) Analyses statistiques

Nous avons d'abord décrit les caractéristiques générales des patients dans la cohorte totale, puis dans REGATE, AIR-PR et ORA. Les variables quantitatives ont été exprimées par leurs moyenne et écart-type, les variables qualitatives ont été exprimées en nombre et pourcentage. Nous avons ensuite décrit les caractéristiques générales des patients pour chaque événement indésirable digestif et analysé en univariée les facteurs de risques associés à la survenue d'une diverticulite, d'une perforation digestive toutes causes, d'une perforation digestive liée à une diverticulite et d'une perforation digestive liée à une étiologie autre qu'une diverticulite dans la cohorte totale, puis dans REGATE, AIR-PR et ORA (au moyen des tests de Student pour les variables quantitatives, et du Chi² pour les variables qualitatives). Les facteurs de risque retrouvés potentiellement associés ($p < 0,2$) ont alors été analysés en multivarié, au moyen d'une analyse par régression logistique. Plusieurs modèles ont été testés : des modèles prenant en compte l'intégralité des variables potentiellement associées (y compris les variables pour lesquelles nous avons beaucoup de données manquantes) ; ainsi que des modèles dans lesquels nous supprimons pas à pas les variables avec le plus de données manquantes et ne semblant pas s'avérer associées à l'événement d'intérêt afin que la population analysée en multivariée reste comparable, au moins en effectif d'événements indésirables, à la population initiale.

Nous avons calculé l'incidence en nombre de cas pour 1000 patients-années de diverticulites, de perforations digestives toutes causes, de perforations digestives liées à une diverticulite et de perforations digestives liées à une étiologie autre qu'une diverticulite dans la cohorte totale, puis dans REGATE, AIR-PR et ORA. Nous avons ensuite réalisé une comparaison brute (calcul d'OR et de rapport d'incidence (IRR)) de l'incidence des diverticulites, des perforations digestives toutes causes, des perforations digestives liées à une diverticulite et des perforations digestives liées à une étiologie autre qu'une diverticulite chez les patients traités par TCZ vs autres traitements (RTX et ABA poolés), TCZ vs ABA, TCZ vs RTX et ABA vs RTX. Puis nous avons comparé le risque de diverticulite et de perforation digestive sous TCZ en comparaison aux autres biothérapies, après ajustement sur un score de propension visant à contrôler l'éventuel biais d'indication portant sur le possible choix préférentiel entre les biomédicaments selon les caractéristiques et facteurs de risque propres du patient. Le score de propension a été élaboré après avoir identifié les facteurs de risque de survenue d'événements et les facteurs associés à la prescription de TCZ. Les patients chez qui le score de propension était calculable (absence de données manquantes pour les données incluses dans le score de propension) ont ensuite été pondérés par l'inverse de probabilité de traitement. Ainsi les patients traités par TCZ étaient pondérés d'un facteur correspondant à l'inverse du score de propension, et les patients traités

par ABA ou RTX étaient pondérés d'un facteur défini comme suit : $[1/ (1\text{-score de propension})]$. Les caractéristiques des patients inclus dans l'analyse pondérée sur le score de propension ont ensuite été analysées avant et après pondération afin de contrôler l'absence de différence avec la cohorte globale initiale. Ceci a également été réalisé par le calcul des différences moyennes standardisées avant et après pondération sur l'inverse du score de propension, des variables incluses dans le score de propension. Les variables étaient considérées comme comparables si la différence moyenne standardisée était inférieure à 10% après pondération sur l'inverse du score de propension.

Enfin, les caractéristiques cliniques et paracliniques, la prise en charge et l'évolution des événements indésirables digestifs (ensemble des événements poolés pour augmenter la puissance, puis analyse de sensibilité en prenant en compte chaque événement) ont été analysées chez les patients traités par TCZ en comparaison aux patients traités par les autres biothérapies (ABA et RTX poolés) (test de Fisher pour les variables qualitatives et test de Mann Whitney pour les variables quantitatives).

Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative.

III) Résultats

III-A) Caractéristiques des patients

Au total, **4501 patients ont été inclus** dans cette étude : 1496 patients traités par TCZ et suivis dans le registre REGATE, 1986 patients traités par RTX et suivis dans le registre AIR-PR et 1019 patients traités par ABA et suivis dans le registre ORA. Les patients ont été suivis en moyenne pendant $63,2 \pm 27,0$ mois ($46,7 \pm 15,2$ mois dans REGATE, $71,4 \pm 12,7$ mois dans AIR-PR et $72,0 \pm 25,4$ mois dans ORA). **Les patients étaient exposés en moyenne $34,1 \pm 29,0$ mois aux biothérapies** : $32,0 \pm 22,0$ mois au TCZ, $38,2 \pm 32,5$ mois au RTX et $29,0 \pm 29,5$ mois à l'ABA. La dose moyenne de TCZ reçue était de $7,9 \pm 0,6$ mg/kg, correspondant à une dose moyenne de $554,2 \pm 127,3$ mg par perfusion. La dose moyenne d'ABA était de $688,7 \pm 133,0$ mg par perfusion. Dans REGATE, 3% des patients avaient déjà été inclus dans AIR-PR, 2% dans ORA, et moins de 1% dans AIR-PR et ORA. Dans ORA, 23,7% des patients avaient déjà été inclus dans AIR-PR (tableau 15).

Tableau 15 : Caractéristiques des patients - Population totale - Données liées au traitement de fond

Registre (n)	REGATE (1496)	AIR-PR (1986)	ORA (1019)	ALL (4501)
Nombre de patients				
n (%)	1496 (33,24)	1986 (44,12)	1019 (22,64)	4501 (100)
Suivi dans un autre registre				
AIR-PR, n (%)	42 (2,8)	NA	242 (23,7)	284 (6,3)
ORA, n (%)	27 (1,8)	NA	NA	27 (0,6)
ORA & AIR-PR, n (%)	11 (0,7)	NA	NA	11 (0,2)
NR, n (%)	385 (25,7)	1986 (100)	53 (5,2)	2424 (53,9)
Dose (mg/kg)				
Moyenne (DS)	7,93 (0,58)	NR	NA	NA
NR, n (%)	185 (12,36)	1986 (100)	NA	NA
Dose Totale (mg)				
Moyenne (DS)	554,24 (127,30)	NR	688,68 (133,02)	NA
NR, n (%)	315 (21,05)	1986 (100)	33 (3,24)	NA
Durée d'exposition (mois)				
Moyenne (DS)	32,00 (22,02)	38,24 (32,49)	28,96 (29,55)	34,09 (28,96)
NR, n (%)	0 (0)	2 (0,1)	29 (2,85)	31 (0,7)
Durée de suivi dans le registre (mois)				
Moyenne (DS)	46,86 (15,18)	71,45 (12,69)	71,96 (25,37)	63,20 (27,03)
NR, n (%)	6 (0,4)	69 (3,47)	44 (4,32)	119 (2,6%)

* n = nombre ; NR = donnée manquante ; DS = Déviation standard ; NA = Non applicable

Parmi les patients inclus, il y avait **77% de femmes, avec un âge moyen de 57,5 ± 13,2 ans**. Les patients avaient un **score de comorbidité moyen à 3,1 ± 1,7** (3,0 ± 1,5 dans REGATE, 3,2 ± 1,8 dans AIR-PR, 3,3 ± 1,9 dans ORA) avec environ 10% des patients suivis pour un diabète. 5% des patients inclus dans REGATE ou dans ORA avaient un antécédent de néoplasie, contre 12% dans AIR-PR. On retrouvait plus de patients ayant un antécédent de dyslipidémie (21,2%) ou de tabagisme actif ou sévère (21,2%) chez les patients inclus dans REGATE que chez les patients inclus dans AIR-PR (respectivement 11,9% et 21,9%) ou ORA (respectivement 3,5% et 9,8%) (tableau 16). Ces dernières différences peuvent s'expliquer par la différence de recueil, puisque l'antécédent de dyslipidémie était systématiquement recueilli dans REGATE contrairement à ORA et à AIR-PR, et l'antécédent de tabagisme n'était pas recueilli dans ORA. Il semblait y avoir plus de patients avec un antécédent d'infection dans AIR-PR et ORA (respectivement 30,9% et 33,1%) que dans REGATE (4,9%). Ceci s'explique par le fait que seuls les antécédents d'infections sévères étaient recueillis dans REGATE. Concernant les antécédents d'infection, il s'agissait principalement d'infections pulmonaires (9,6%), puis d'infections urinaires (4,3%). Seuls 1,4% avaient un antécédent d'infections digestives. Enfin, dans le registre REGATE, 20% des patients avaient un antécédent digestif : ulcère gastro-duodéal (5,7%), gastrite (3,2%), diverticulose (3,0%, dont 0,6% compliquée) et perforation digestive (0,3%) (tableau 16).

Les patients avaient des **PR qui évoluaient en moyenne depuis 161,0 ± 116,6 mois** (152,3 ± 120,2 mois dans REGATE, 163,4 ± 114,7 mois dans AIR-PR, et 168,5 ± 114,5 mois dans ORA). **87,3% des patients étaient « immuno-positifs » (70% FR+ et 60% ACPA+)**, avec 66,9% des patients FR+ et 65,4% des patients ACPA+ dans le registre REGATE, 71,2% des patients FR+ et 59,0% des patients ACPA+ dans le registre AIR-PR, et 75,4% des FR+ et 53,1% des ACPA+ dans le registre ORA (tableau 17).

La majorité des patients était en échec ou en intolérance d'au moins une biothérapie (nombre de biothérapies antérieures moyen = 1,7 ± 1,2) : **79,4% avaient déjà été traités par TNFi, 15% par RTX** (22,7% dans REGATE, 32,1% dans ORA et 2,7% dans AIR-PR) **et 9,3% par ABA** (principalement dans le registre REGATE du fait des dates d'inclusion : 21,8% dans REGATE et 4,7% dans AIR-PR, aucun dans ORA). En moyenne, les patients avaient également déjà été traités par 2,7 ± 1,4 traitements synthétiques (tableau 17).

Tableau 16 : Caractéristiques des patients - Population totale - Données médicales des patients

Registre (n)	REGATE (1496)	AIR-PR (1986)	ORA (1019)	ALL (4501)
Age (années)				
Moyenne (DS)	56,57 (13,58)	57,96 (12,69)	58,11 (13,64)	57,53 (13,22)
NR, n (%)	0 (0)	1 (0,05)	0 (0)	1 (0,02)
Femmes				
n (%)	1196 (79,9)	1563 (78,7)	706 (69,3)	3465 (77,0)
NR, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Antécédents				
- Diabète				
n (%)	156 (10,4)	196 (9,9)	118 (11,6)	470 (10,4)
NR, n (%)	9 (0,6)	83 (4,2)	14 (1,4)	106 (2,4)
- Dyslipidémie				
n (%)	317 (21,2)	237 (11,9)	36 (3,5)	590 (13,1)
NR, n (%)	101 (6,8)	83 (4,2)	240 (23,6)	424 (9,4)
- Tabagisme, actif ou sevré				
n (%)	317 (21,2)	435 (21,9)	100 (9,8)	852 (18,9)
NR, n (%)	35 (2,3)	83 (4,2)	240 (23,6)	358 (8,0)
- Néoplasie				
n (%)	81 (5,4)	238 (12,4)	59 (5,8)	378 (8,5)
NR, n (%)	9 (0,6)	59 (3,0)	7 (0,7)	75 (1,7)
- Index de Charlson				
Moyenne (DS)	2,97 (1,52)	3,17 (1,81)	3,29 (1,90)	3,14 (1,75)
NR, n (%)	259 (17,31)	117 (5,89)	135 (13,25)	511 (11,4)
- Antécédent d'infection, dont				
n (%)	73 (4,9)	614 (30,9)	337 (33,1)	1025 (22,8)
NR, n (%)	7 (0,5)	66 (3,3)	10 (1,0)	83 (1,8)
• Sepsis, n (%)	9 (0,6)	52 (2,6)	11 (1,1)	72 (1,6)
• IOA, n (%)	9 (0,6)	57 (2,9)	33 (3,2)	99 (2,2)
• Urinaire, n (%)	6 (0,4)	56 (2,8)	55 (5,4)	117 (2,6)
• Pulmonaire, n (%) [§]	15 (1,0)	257 (12,9)	131 (12,9)	403 (9,0)
• Cutanée, n (%)	12 (0,8)	21 (1,1)	24 (2,4)	57 (1,3)
• Digestive, n (%)	2 (0,1)	37 (1,9)	22 (2,2)	61 (1,4)
• Autre, n (%)	20 (1,3)	130 (6,5)	66 (6,5)	216 (4,8)
- Antécédent digestif, dont				
n (%)	299 (20,1)	NR	NR	NA
NR, n (%)	10 (0,67)	NR	NR	NA
• Perforation digestive	5 (0,3)	NR	NR	NA
• UGD	84 (5,7)	NR	NR	NA
• Gastrite	47 (3,2)	NR	NR	NA
• Diverticulose	45 (3,0)	NR	NR	NA
○ Compliquée	9 (0,6)	NR	NR	NA

* n = nombre ; NR = donnée manquante ; DS = Déviation standard ; NA = Non applicable

§ = dont primo-infection tuberculeuse ; UGD = ulcère gastro-duodénal ; IOA = infection ostéo-articulaire

Tableau 17 : Caractéristiques des patients - Population totale - Données de la polyarthrite rhumatoïde

Registre (n)	REGATE (1496)	AIR-PR (1986)	ORA (1019)	ALL (4501)
Durée d'évolution (mois)				
Moyenne (DS)	152,33 (120,24)	163,45 (114,74)	168,46 (114,49)	160,99 (116,64)
NR, n (%)	78 (5,21)	32 (1,61)	18 (1,76)	128 (2,84)
Immuno-positif				
n (%)	1193 (88,00)	1692 (85,6)	831 (86,9)	3716 (87,3)
NR, n (%)	141 (9,4)	9 (0,5)	92 (9,0)	242 (5,4)
- FR				
n (%)	1001 (66,9)	1414 (71,2)	768 (75,4)	3183 (70,7)
NR, n (%)	194 (13,0)	179 (9,0)	104 (10,2)	477 (10,6)
- Anti-CCP				
n (%)	978 (65,4)	1172 (59,0)	541 (53,1)	2691 (59,8)
NR, n (%)	270 (18,0)	430 (21,7)	245 (24,0)	945 (21,0)
Historique de traitements				
1) Corticothérapie				
n (%)	0 (0)	1872 (94,3)	843 (82,7)	2715 (60,3)
NR, n (%)	1496 (100)	16 (0,8)	11,1 (1,1)	1523 (33,8)
2) csDMARDs				
- nombre				
Moyenne (DS)	2,24 (1,29)	3,05 (1,40)	2,78 (1,52)	2,72 (1,43)
NR, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
3) bDMARDs				
- nombre				
Moyenne (DS)	1,81 (1,26)	1,61 (1,11)	1,72 (1,11)	1,71 (1,16)
NR, n (%)	0 (0)	51 (2,57)	0 (0)	51 (1,1)
- TNFi , n (%)	1195 (79,9)	1545 (77,8)	833 (81,7)	3573 (79,4)
- ABA , n (%)	326 (21,8)	91 (4,7)	0 (0)	417 (9,3)
- RTX , n (%)	338 (22,7)	52 (2,7)	286 (32,1)	676 (15,0)

* n = nombre ; NR = donnée manquante ; DS = Déviation standard ; NA = Non applicable ; csDMARDs = Conventional Synthetic Disease modifying antirheumatic drugs ; MTX = méthotrexate ; LEF = léflunomide ; SSZ = sulfasalazine ; HCQ = hydroxychloroquine ; bDMARDs = biologic DMARDs ; TNFi = anti-TNF α ; ABA = abatacept ; RTX = rituximab ; FR = Facteur rhumatoïde

A l'inclusion, 74% des patients étaient traités par corticoïdes (plus dans AIR-PR et ORA (respectivement 77,7% et 74,7%) que dans REGATE (68,4%)) à des doses relativement importantes (dose moyenne de $11,3 \pm 8,9$ mg/j, correspondant à un score de corticothérapie de $0,6 \pm 0,4$). **60,9% étaient traités en association à un csDMARD** (59,6% dans REGATE, 64,8% dans AIR-PR et 55,3% dans ORA). Le csDMARD associé était le MTX dans la plupart des cas (**50,4%**), suivi du LEF (9,1%), de l'HCQ (2,1%) et de la SSZ (1,6%) et autres csDMARDs (1,6%). Il s'agissait de **PR très actives (DAS28 moyen à l'inclusion = $5,3 \pm 1,3$; DAS28-CRP moyen à l'inclusion = $5,0 \pm 1,2$)** (tableau 18). Les scores d'activité étaient plus faibles dans le registre REGATE, du fait d'une CRP et d'une VS plus basse, mais également un nombre d'articulations douloureuses et gonflées plus faible. Les moyennes des items permettant les calculs du DAS28 et du DAS28-CRP sont disponibles dans le tableau 18.

Tableau 18 : Caractéristiques des patients - Population totale - Données de la polyarthrite rhumatoïde à Baseline

Registre (n)	REGATE (1496)	AIR-PR (1986)	ORA (1019)	ALL (4501)
Traitement à l'inclusion				
1) Corticothérapie				
n (%)	1024 (68,4)	1544 (77,7)	761 (74,7)	3329 (74,0)
NR, n (%)	3 (0,2)	24 (1,2)	16 (1,6)	43 (1,0)
- Dose (mg/j)				
Moyenne (DS)	10,16 (7,26)	12,12 (9,88)	11,35 (8,49)	11,34 (8,87)
NR, n (%)	12 (1,17)	22 (1,42)	17 (2,23)	51 (1,53)
Calcul sur n	1012	1522	744	3278
- Score de corticothérapie				
Moyenne (DS)	0,50 (0,42)	0,61 (0,41)	0,58 (0,41)	0,56 (0,42)
NR, n (%)	12 (1,17)	22 (1,42)	17 (2,23)	51 (1,53)
2) csDMARDs				
n (%)	892 (59,6)	1287 (64,8)	563 (55,3)	2742 (60,9)
Nombre, moyenne (DS)	0,62 (0,53)	0,67 (0,51)	0,62 (0,61)	0,64 (0,54)
NR, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
- MTX , n (%)	739 (49,6)	1019 (51,6)	499 (49,3)	2254 (50,4)
- LEF , n (%)	122 (8,4)	190 (9,6)	94 (9,2)	406 (9,1)
- SSZ , n (%)	24 (1,7)	35 (1,8)	13 (1,3)	72 (1,6)
- HCO , n (%)	33 (2,3)	47 (2,4)	15 (1,5)	95 (2,1)
- Autres csDMARDs , n (%)	3 (0,2)	54 (2,7)	13 (1,3)	70 (1,6)
Activité à l'inclusion				
- DAS 28				
Moyenne (DS)	5,08 (1,34)	5,56 (1,23)	5,33 (1,30)	5,35 (1,30)
NR, n (%)	263 (17,58)	249 (12,54)	158 (15,50)	670 (14,9)
- DAS 28 – CRP				
Moyenne (DS)	4,81 (1,22)	5,22 (1,15)	5,00 (1,25)	5,04 (1,21)
NR, n (%)	471 (31,48)	468 (23,56)	379 (37,19)	1318 (29,3)
- NAD				
Moyenne (DS)	9,15 (7,37)	10,43 (7,29)	10,10 (7,77)	9,97 (7,44)
Médiane (min-max)	7 (0-28)	9 (0-28)	8 (0-28)	8 (0-28)
NR, n (%)	472 (31,55)	358 (18,03)	323 (31,70)	1153 (25,6)
- NAG				
Moyenne (DS)	5,97 (5,14)	7,50 (5,65)	6,20 (5,32)	6,77 (5,48)
NR, n (%)	471 (31,48)	351 (17,67)	325 (31,89)	1147 (25,5)
- CRP (mg/L)				
Moyenne (DS)	23,54 (34,15)	28,52 (35,50)	25,38 (33,25)	26,47 (34,71)
NR, n (%)	545 (36,43)	232 (11,68)	268 (26,30)	1045 (23,2)
- VS (mm/h)				
Moyenne (DS)	33,41 (27,15)	37,72 (26,08)	35,56 (27,74)	36,53 (26,70)
NR, n (%)	1072 (71,66)	335 (16,87)	341 (33,46)	1748 (38,8)

* n = nombre ; NR = donnée manquante ; DS = Déviation standard ; NA = Non applicable ; csDMARDs = Conventional Synthetics Disease modifying antirheumatic drugs ; MTX = méthotrexate ; LEF = léflunomide ; SSZ = sulfasalazine ; HCO = hydroxychloroquine ; bDMARDs = biologic DMARDs

Durant le suivi, l'activité a diminué mais les PR sont restés modérément actives (DAS28 moyen durant le suivi = 3,9 ± 1,2 ; DAS28-CRP moyen durant le suivi = 3,7 ± 1,1). Là encore, l'activité était plus faible dans le registre REGATE, principalement en raison d'une CRP et d'une VS plus faible. **80,8% des patients restaient traités par corticoïdes** (plus dans AIR-PR et ORA (respectivement 85,3% et 84,7%) que dans REGATE (72,2%), à des doses plus faibles qu'à l'inclusion (dose moyenne durant le suivi de 6,9 ± 4,6 mg/j, correspondant à un score de corticothérapie moyen de 0,4 ± 0,3) (tableau 19).

Tableau 19 : Caractéristiques des patients - Population totale - Données de la polyarthrite rhumatoïde durant le suivi

Registre (n)	REGATE (1496)	AIR-PR (1986)	ORA (1019)	ALL (4501)
DAS 28				
Moyenne (DS)	3,26 (1,17)	4,31 (1,10)	4,03 (1,24)	3,89 (1,25)
NR, n (%)	86 (5,75)	132 (6,65)	43 (4,22)	261 (5,8)
DAS 28 – CRP				
Moyenne (DS)	3,33 (1,02)	4,10 (1,04)	3,69 (1,24)	3,75 (1,14)
NR, n (%)	127 (8,49)	175 (8,81)	55 (5,40)	357 (7,9)
Dose de corticoïde moyenne durant le suivi (mg/j)				
Moyenne (DS)	7,47 (4,23)	6,84 (4,79)	6,36 (4,50)	6,91 (4,58)
Calcul sur n (%)	1080 (72,19)	1695 (85,35)	863 (84,69)	3638 (80,83)
Score de corticothérapie				
Moyenne (DS)	0,53 (0,24)	0,43 (0,31)	0,33 (0,27)	0,43 (0,29)
Calcul sur n (%)	1080 (72,19)	1695 (85,35)	863 (84,69)	3638 (80,83)

* n = nombre ; NR = donnée manquante ; DS = Déviation standard

Population de l'étude =

- 4501 patients : 1496 dans REGATE (TCZ) - 1986 dans AIR-PR (RTX) - 1019 dans ORA (ABA)
- 77% de femmes, âgées en moyenne de 58 ans, comorbidités modérées
- principalement : PR anciennes, immunopositives, actives, en échec ou en intolérance d'une autre biothérapie, dont 2/3 traités en association à un csDMARDs et 80% par corticoïdes

III-B) Identification des événements indésirables d'intérêt

Sur 69 414 événements indésirables (EI) déclarés dans les registres (7 855 dans REGATE, 53 733 dans AIR-PR et 7 826 dans ORA), la recherche des EI par termes identifiés par analogie aux « MEDDRA terms » a identifié 163 événements potentiels d'intérêt (55 dans REGATE, 71 dans AIR-PR et 36 dans ORA). Dans un premier temps, nous avons exclu les patients dont l'événement potentiel d'intérêt était survenu hors délai (soit 3 mois après la dernière perfusion dans REGATE et ORA et 12 mois initialement dans AIR-PR). Ainsi, nous avons pu identifier 109 événements potentiels d'intérêt survenus dans les

suites d'une perfusion (45 dans REGATE, 44 dans AIR-PR et 20 dans ORA). Après lecture de l'intitulé exact de l'EI saisi dans le recueil de données, nous avons exclu 34 EI. **Au total, sur les données des registres, nous avons donc identifié 75 EI d'intérêt** (31 dans REGATE et AIR-PR et 13 dans ABA) (figure 12). Ces 75 dossiers ont été récupérés auprès des centres investigateurs (pour rappel les centres investigateurs étaient contactés et renvoyaient une fiche de recueil de données remplie, ou les comptes-rendus correspondant aux hospitalisations et consultations autour de l'EI).

Après analyse du dossier médical, nous avons finalement inclus 56 EI (survenant chez 56 patients) dans l'analyse (29 dans REGATE, 17 dans AIR-PR, et 10 dans ORA). Après exclusion des événements digestifs autres qu'une perforation digestive (30 diverticulites non perforées, 1 diverticulose, 4 douleurs abdominales sans étiologie retrouvée, et 2 fistule anales), **nous avons identifié 19 perforations digestives : 9 dans REGATE, 8 dans AIR-PR et 2 dans ORA (figure 12)**. Dans REGATE, 6 perforations étaient liées à une diverticulite, 1 à un ulcère gastro-duodéal (UGD), 1 à une hémopathie digestive, et 1 dont l'étiologie est restée indéterminée. Dans AIR-PR, 3 perforations étaient liées à une diverticulite, 1 à un UGD, 2 à un geste endoscopique, 2 à une appendicite et 2 dont l'étiologie est restée indéterminée. Dans ORA, les 2 perforations digestives étaient liées à une diverticulite.

Au total, nous avons analysé 41 diverticulites perforées ou non (21 dans REGATE, 10 dans AIR-PR et 10 dans ORA), **19 perforations digestives quelle que soit la cause** (9 dans REGATE, 8 dans AIR-PR, 2 dans ORA), **11 diverticulite perforées** (6 dans REGATE, 3 dans AIR-PR, 2 dans ORA) **et 8 perforations liées à une autre étiologie qu'une diverticulite** (3 dans REGATE et 5 dans AIR-PR) (tableau 20).

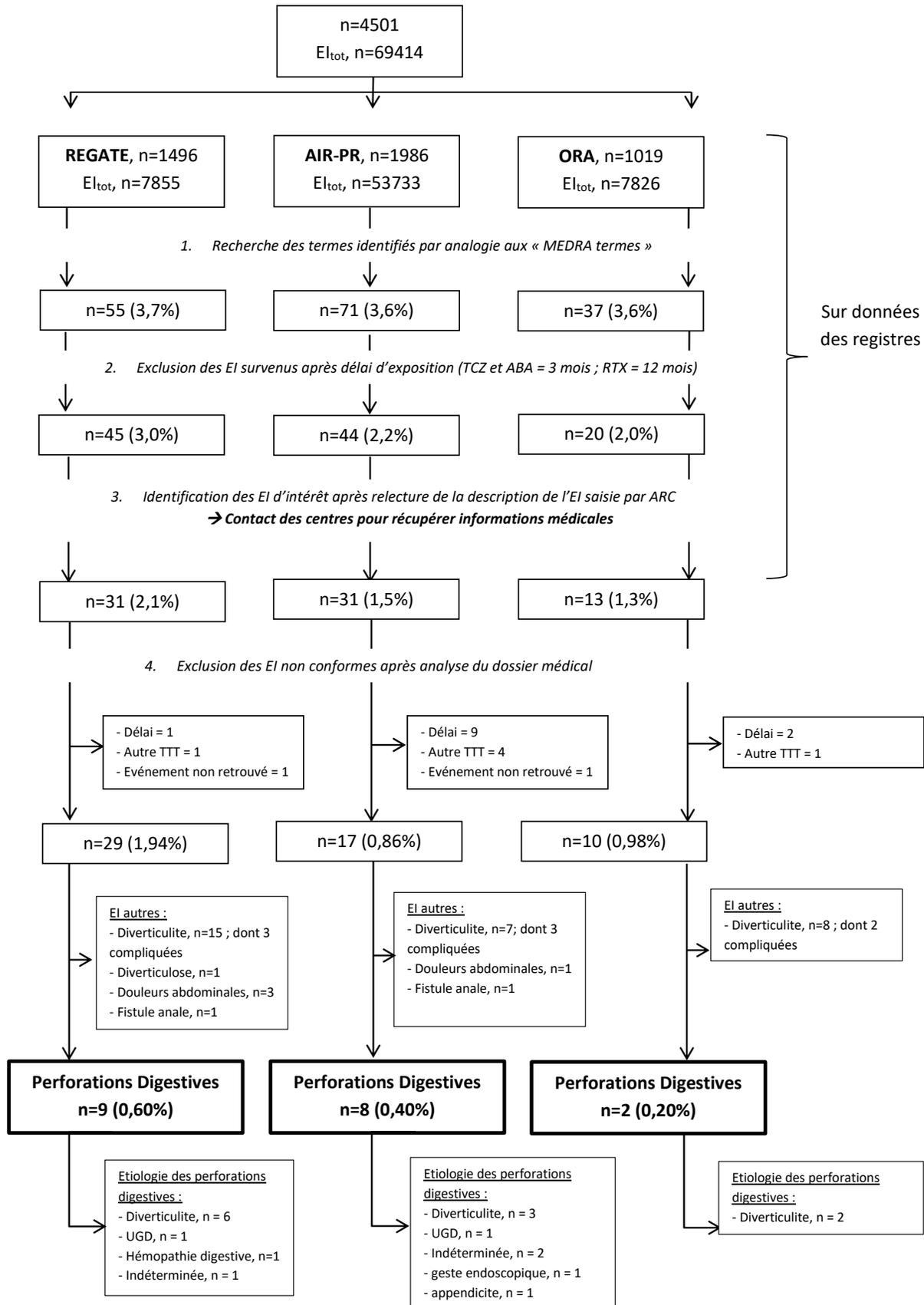
Tableau 20: Nombres d'événements indésirables par registres

Événement Indésirable	Registre (nombre de personne-années)			
	REGATE (3 989,7)	AIR-PR (6 321,8)	ORA (2 389,1)	ALL (12 700,8)
Diverticulite	21	10	10	41
Perforation digestive, toutes causes	9	8	2	19
Perforation digestive sur diverticulite	6	3	2	11
Perforation digestive sur étiologie autre que diverticulite	3	5	0	8

Sur 69 414 événements indésirables (EI) déclarés dans les registres, nous avons inclus et analysé 41 diverticulites (21 dans REGATE, 10 dans AIR-PR et 10 dans ORA), et 19 perforations digestives (9 dans REGATE, 8 dans AIR-PR, 2 dans ABA). Parmi les perforations digestives, nous avons distingué celles liées à une diverticulite (n=11) de celles liées à une autre étiologie (n=8).

Figure 12 : Identification des événements indésirables (EI) par registre

TCZ = tocilizumab ; ABA = abatacept ; RTX = rituximab ; EI_{tot} = EI totaux ; ARC = attaché de recherche clinique ; TTT = traitement ; UGD = ulcère gastroduodéal



III-C) Facteurs de risque de survenue d'événements indésirables digestifs

III-C-1) Facteurs de risque de survenue d'une diverticulite

III-C-1-a) Facteurs de risque de survenue d'une diverticulite - Analyse univariée

En analyse univariée, dans la population globale de l'étude, les patients ayant présenté une diverticulite étaient significativement **plus âgés** que les patients n'ayant pas présenté de diverticulite ($61,8 \pm 11,5$ ans vs $57,5 \pm 13,2$ ans, $p=0,003$). Ces patients semblaient également avoir été antérieurement traités par un nombre plus faible de csDMARDs ($2,3 \pm 1,3$ vs $2,7 \pm 1,4$, $p=0,06$), et être plus fréquemment traités en association au MTX ($69,7\%$ vs $50,3\%$, $p=0,06$), bien que ces résultats ne soient pas significatifs (tableau 21).

Dans le registre REGATE (patients traités par TCZ), les patients ayant présenté une diverticulite avaient été traités **plus fréquemment par un csDMARDs autre que le MTX, le LEF, le SSZ ou l'HCQ** ($5,6\%$ vs $0,1\%$, $p=0,04$) que les patients n'ayant pas présenté de diverticulite. Ces patients semblaient également avoir une activité de la maladie à l'inclusion plus élevée (DAS28-CRP : $5,4 \pm 1,4$ vs $4,8 \pm 1,2$, $p=0,06$) bien que ce résultat ne soit pas significatif (tableau 21).

Dans le registre AIR-PR (patients traités par RTX), les patients ayant présenté une diverticulite étaient **plus souvent de sexe masculin** (femmes $50,0\%$ vs $78,8\%$, $p=0,04$), **plus fréquemment tabagiques** (tabagisme actif ou sévère) ($60,0\%$ vs $22,1\%$, $p=0,01$), avaient **moins d'antécédents infectieux** (0% vs $32,1\%$, $p=0,04$), et avaient **été traités par un nombre antérieur de csDMARDs plus faible** ($2,1 \pm 1,1$ vs $3,1 \pm 1,4$, $p=0,03$) que les patients n'ayant pas présenté de diverticulite. Ces patients semblaient également avoir été moins fréquemment traités par corticoïdes ($40,0\%$ vs $95,1\%$, $p=0,08$), avoir été antérieurement traités par un nombre plus faible de bDMARDs ($1,0 \pm 0,9$ vs $1,6 \pm 1,1$, $p=0,08$), et présentaient une activité de la maladie plus faible durant le suivi (DAS28 moyen durant le suivi $3,5 \pm 1,6$ vs $4,3 \pm 1,1$, $p=0,07$; DAS28-CRP moyen durant le suivi $3,5 \pm 1,6$ vs $4,1 \pm 1,0$, $p=0,06$) (tableau 21).

Dans le registre ORA (patients traités par ABA), les patients ayant présenté une diverticulite étaient traités par une **dose d'ABA significativement plus élevée** ($800,0 \pm 105,4$ mg vs $687,6 \pm 123,8$ mg, $p=0,008$), avaient été **plus longtemps exposés à l'ABA** ($53,1 \pm 36,7$ mois vs $28,7 \pm 29,4$ mois, $p=0,009$), et avaient une activité de la maladie significativement plus élevée durant le suivi (DAS28 $4,7 \pm 1,7$ vs $3,7 \pm 1,2$, $p=0,009$) que les patients n'ayant pas présenté de diverticulite (tableau 21).

Tableau 21 : Facteurs de risque de survenue d'une **diverticulite** - Analyse univariée (page 100 à 103)

Registre (n)	REGATE (1496)			AIR-PR (1986)			ORA (1019)			ALL (4501)		
	Diverticulite		p	Diverticulite		p	Diverticulite		p	Diverticulite		p
	0 (1475)	1 (21)		0 (1976)	1 (10)		0 (1009)	1 (10)		0 (4460)	1 (41)	
Nombre de patients, n (%)	1475 (98,6)	21 (1,4)	NA	1976 (99,5)	10 (0,5)	NA	1009 (99,0)	10 (1,0)	NA	4460 (99,1)	41 (0,9)	NA
Dose (mg/kg), Moyenne (DS)	7,93 (0,59)	8,00 (0,11)	0,61	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Dose Totale (mg), Moyenne (DS)	553,71 (127,56)	592,02 (86,47)	0,23	NR	NR	NA	687,56 (132,83)	800,00 (105,41)	0,008	NA	NA	NA
Durée d'exposition (mois), Moyenne (DS)	32,02 (22,06)	30,55 (19,64)	0,76	38,19 (32,48)	47,79 (36,12)	0,35	28,71 (29,39)	53,06 (36,77)	0,009	34,04 (29,95)	40,24 (29,92)	0,17
Durée de suivi dans le registre (mois), Moyenne (DS)	46,84 (15,22)	48,52 (12,11)	0,61	71,39 (29,19)	82,90 (12,90)	0,21	71,93 (25,39)	75,10 (24,15)	0,69	63,20 (27,07)	63,39 (22,08)	0,96
Age (années), Moyenne (DS)	56,50 (13,59)	60,90 (12,40)	0,14	57,94 (12,70)	62,60 (8,75)	0,25	58,06 (13,64)	63,20 (12,68)	0,24	57,49 (13,23)	61,88 (11,46)	0,03
Femmes, n (%)	1179 (79,9)	17 (81,0)	1,00	1558 (78,8)	5 (50,0)	0,04	699 (69,3)	7 (70,0)	1,00	3436 (77,0)	29 (70,7)	0,34
Antécédents - Diabète, n (%)	155 (10,6)	1 (4,8)	0,71	196 (10,4)	0 (0)	0,61	117 (11,8)	1 (10,0)	1,00	468 (10,7)	2 (4,9)	0,31
- Dyslipidémie, n (%)	313 (22,7)	4 (22,2)	1,00	236 (12,5)	1 (10,0)	1,00	36 (4,7)	0 (0)	1,00	585 (14,5)	5 (14,7)	1,00
- Tabagisme, actif ou sevré, n (%)	315 (21,9)	2 (9,5)	0,28	429 (22,7)	6 (60,0)	0,01	100 (12,9)	0 (0)	0,44	844 (20,6)	8 (21,6)	0,87
- Antécédent de néoplasie, n (%)	79 (5,4)	2 (9,5)	0,32	237 (12,4)	1 (10,0)	1,00	58 (5,8)	1 (10,0)	0,45	374 (8,5)	4 (9,8)	0,78
- Index de Charlson, Moyenne (DS)	2,97 (1,52)	3,13 (1,41)	0,68	3,17 (1,81)	3,10 (1,29)	0,90	3,28 (1,89)	4,44 (2,45)	0,07	3,13 (1,75)	3,47 (1,76)	0,26
- Antécédent d'infection, n (%)	73 (5,0)	0 (0)	0,62	614 (32,1)	0 (0)	0,04	331 (33,1)	6 (60,0)	0,09	1018 (23,3)	6 (14,6)	0,19

Registre (n)	REGATE (1496)			AIR-PR (1986)			ORA (1019)			ALL (4501)		
	Diverticulite			Diverticulite			Diverticulite			Diverticulite		
	0 (1475)	1 (21)	P	0 (1976)	1 (10)	P	0 (1009)	1 (10)	P	0 (4460)	1 (41)	P
- Antécédent digestif, n (%)	294 (20,1)	5 (23,8)	0,42	NR	NR	NA	NR	NR	NA	NR	NR	NA
* Perforation digestive	5 (0,3)	0 (0)	1,00	NR	NR	NA	NR	NR	NA	NR	NR	NA
* UGD	83 (5,7)	1 (4,8)	1,00	NR	NR	NA	NR	NR	NA	NR	NR	NA
* Gastrite	46 (3,1)	1 (4,8)	0,49	NR	NR	NA	NR	NR	NA	NR	NR	NA
* Diverticulose	45 (3,1)	0 (0)	1,00	NR	NR	NA	NR	NR	NA	NR	NR	NA
Complicquée	9 (0,6)	0 (0)	1,00	NR	NR	NA	NR	NR	NA	NR	NR	NA
Durée d'évolution (mois), Moyenne (DS)	152,60 (120,61)	133,60 (90,91)	0,48	163,73 (114,77)	103,56 (95,00)	0,12	168,40 (114,69)	175,56 (94,04)	0,85	161,21 (116,81)	136,42 (93,52)	0,19
Séropositif, n (%)	1178 (88,2)	15 (78,9)	0,27	1685 (85,7)	7 (70,0)	0,16	822 (89,5)	9 (100)	0,61	3685 (87,3)	31 (81,6)	0,32
- FR, n (%)	990 (77,1)	11 (61,1)	0,15	1408 (78,3)	6 (75,0)	0,37	759 (83,8)	9 (100)	0,69	3157 (79,1)	26 (74,3)	0,48
- Anti-CCP, n (%)	965 (80,0)	13 (68,4)	0,25	1166 (75,3)	6 (87,5)	1,00	534 (69,8)	7 (77,8)	0,73	2665 (75,7)	26 (74,3)	0,85
Antécédent de traitement												
1) Corticoïdes, n (%)	NR	NR	NA	1864 (95,1)	8 (40,0)	0,08	834 (83,6)	9 (90,0)	1,00	2698 (91,2)	17 (85,0)	0,41
2) csDMARDs												
- Nombres, Moyenne (DS)	2,24 (1,29)	2,24 (1,45)	0,99	3,05 (1,40)	2,10 (1,10)	0,03	2,78 (1,52)	2,60 (1,43)	0,71	2,72 (1,43)	2,29 (1,35)	0,06
3) bDMARDs												
- Nombre, Moyenne (DS)	1,81 (1,26)	2,19 (1,12)	0,17	1,61 (1,11)	1,00 (0,94)	0,08	1,73 (1,11)	1,30 (1,06)	0,22	1,71 (1,16)	1,68 (1,17)	0,90
- TNFi, n (%)	1176 (79,7)	19 (90,5)	0,28	1539 (77,9)	6 (60,0)	0,24	826 (81,9)	7 (70,0)	0,40	3541 (79,4)	32 (78,0)	0,82
- ABA, n (%)	320 (21,8)	6 (28,6)	0,43	91 (4,7)	0 (0)	1,00	NA	NA	NA	411 (9,3)	6 (1,4)	0,46
- RTX, n (%)	331 (22,5)	7 (33,3)	0,29	52 (2,7)	0 (0)	1,00	285 (32,3)	1 (12,5)	0,45	668 (15,6)	8 (20,5)	0,40

Traitement à l'inclusion

Registre (n)	REGATE (1496)			AIR-PR (1986)			ORA (1019)			ALL (4501)		
	Diverticulite			Diverticulite			Diverticulite			Diverticulite		
	0 (1475)	1 (21)	P	0 (1976)	1 (10)	P	0 (1009)	1 (10)	P	0 (4460)	1 (41)	P
1) Corticoïdes, n (%)	1008 (68,5)	16 (76,2)	0,45	1538 (78,8)	6 (60,0)	0,23	752 (75,7)	9 (90,0)	0,26	3298 (74,7)	31 (75,6)	0,89
- Dose (mg/j), Moyenne (DS)	6,94 (7,67)	7,02 (5,08)	0,96	9,53 (10,09)	5,00 (5,27)	0,16	8,56 (8,88)	9,40 (6,04)	0,76	8,45 (9,14)	7,11 (5,46)	0,35
- Score de corticothérapie, Moyenne (DS)	0,49 (0,42)	0,57 (0,43)	0,406	0,62 (0,41)	0,45 (0,44)	0,21	0,58 (0,41)	0,65 (0,41)	0,61	0,57 (0,42)	0,56 (0,42)	0,91
2) csDMARDs, n (%)	878 (59,5)	14 (66,7)	0,51	1279 (64,7)	8 (80,0)	0,51	556 (55,1)	7 (70,0)	0,53	2713 (60,8)	29 (70,7)	0,19
- Nombre, Moyenne (DS)	0,62 (0,53)	0,67 (0,48)	0,66	0,67 (0,52)	0,80 (0,42)	0,42	0,62 (0,61)	0,70 (0,48)	0,69	0,64 (0,54)	0,71 (0,46)	0,43
- MTX, n (%)	726 (49,4)	13 (61,9)	0,26	1012 (51,6)	7 (70)	0,34	492 (49,1)	7 (70,0)	0,21	2230 (50,3)	27 (65,9)	0,06
- LEF, n (%)	121 (8,5)	1 (5,3)	1,00	189 (9,6)	1 (10,0)	1,00	94 (9,3)	0(0)	0,61	404 (9,2)	2 (5,1)	0,57
- SSZ, n (%)	24 (1,7)	0 (0)	1,00	35 (1,8)	0 (0)	1,00	13 (1,3)	0 (0)	1,00	72 (1,6)	0 (0)	1,00
- HCQ, n (%)	33 (2,3)	0 (0)	1,00	47 (2,4)	0 (0)	1,00	15 (1,5)	0 (0)	1,00	95 (2,2)	0 (0)	1,00
- Autres csDMARDs, n (%)	2 (0,1)	1 (5,6)	0,04	54 (2,7)	0 (0)	1,00	13 (1,3)	0 (0)	1,00	69 (1,6)	1 (2,6)	0,46
Activité à l'inclusion												
- DAS 28, Moyenne (DS)	5,08 (1,34)	5,27 (1,55)	0,55	5,56 (1,23)	5,29 (1,26)	0,53	5,33 (1,30)	5,32 (1,27)	0,98	5,36 (1,30)	5,29 (1,38)	0,77
- DAS 28 – CRP, Moyenne (DS)	4,81 (1,22)	5,41 (1,40)	0,06	5,22 (1,15)	4,68 (1,38)	0,22	3,68 (1,23)	4,71 (1,69)	0,69	5,04 (1,20)	5,18 (1,36)	0,56
- NAD, Moyenne (DS)	9,11 (7,37)	12,07 (7,12)	0,12	10,44 (7,30)	9,57 (7,68)	0,75	10,07 (7,75)	14,75 (11,85)	0,23	9,96 (7,43)	11,81 (7,88)	0,21
- NAG, Moyenne (DS)	5,96 (5,13)	6,80 (5,51)	0,53	7,50 (6,64)	9,43 (6,53)	0,36	6,21 (5,33)	4,25 (3,30)	0,46	6,76 (5,48)	7,12 (5,60)	0,74
- CRP (mg/L), Moyenne (DS)	23,34 (33,53)	37,26 (64,08)	0,13	28,56 (35,53)	18,97 (25,22)	0,48	25,39 (33,32)	23,10 (19,66)	0,89	26,45 (34,59)	29,87 (50,05)	0,62
- VS (mm/h), Moyenne (DS)	33,48 (27,11)	29,14 (31,50)	0,68	37,73 (26,11)	34,71 (19,25)	0,76	35,62 (25,80)	48,43 (30,50)	0,46	36,57 (26,72)	30,44 (22,83)	0,33
Durant le suivi : Activité et corticothérapie												
DAS 28, Moyenne (DS)	3,26 (1,17)	3,60 (1,15)	0,19	4,31 (1,10)	3,49 (1,61)	0,07	4,02 (1,24)	4,79 (0,85)	0,05	3,89 (1,25)	3,92 (1,28)	0,91

Registre (n)	REGATE (1496)			AIR-PR (1986)			ORA (1019)			ALL (4501)		
	Diverticulite		p	Diverticulite		p	Diverticulite		p	Diverticulite		p
	0 (1475)	1 (21)		0 (1976)	1 (10)		0 (1009)	1 (10)		0 (4460)	1 (41)	
DAS 28 – CRP, Moyenne (DS)	3,33 (1,02)	3,82 (1,07)	0,04	4,10 (1,04)	3,49 (1,61)	0,06	3,68 (1,23)	4,71 (1,69)	0,009	3,75 (1,13)	3,96 (1,44)	0,24
Dose de corticoïde moyenne (mg/j), Moyenne (DS)	7,45 (4,23)	8,36 (4,53)	0,38	5,98 (5,03)	3,62 (3,53)	0,14	5,51 (4,69)	6,99 (6,59)	0,33	6,26 (4,80)	6,71 (5,20)	0,57
Score de corticothérapie, Moyenne (DS)	0,53 (0,24)	0,57 (0,34)	0,484	0,43 (0,31)	0,29 (0,30)	0,14	0,32 (0,27)	0,42 (0,36)	0,29	0,43 (0,29)	0,45 (0,35)	0,66

* n = nombre ; NR = donnée manquante ; DS = Déviation standard ; NA = Non applicable ; UGD = ulcère gastro-duodéal ; FR = facteur rhumatoïde ; csDMARDs = Conventional Synthetics Disease modifying antirheumatic drugs ; bDMARDs = biologic DMARDs ; TNFi = anti-TNF α ; ABA = abatacept ; RTX = rituximab ;

 Variables incluses dans le modèle multivarié (p<0,2)

En analyse multivariée, dans la population globale de l'étude, l'âge (par année supplémentaire : OR [IC 95%] = 1,03 [1,002-1,06], $p=0,03$) **et le traitement par TCZ** (OR = 2,36 [1,24-4,48], $p=0,01$) **étaient significativement associés à un risque de diverticulite.**

Dans le registre REGATE (patients traités par TCZ), **aucune des variables** (Age, FR+, nombre de biothérapies antérieures, DAS28CRP à l'inclusion, NAD à l'inclusion, CRP à l'inclusion, DAS28 moyen durant le suivi, DAS28-CRP moyen durant le suivi) **incluses dans le modèle multivarié n'était associée à la survenue d'une diverticulite.**

Dans le registre AIR-PR (patients traités par RTX), **une exposition au tabac** (actif ou sevré) (OR = 7,08 [1,76-28,54], $p=0,006$) **était associée à un risque de diverticulite.** A l'inverse, le nombre de biothérapies antérieures (pour 1 biothérapie supplémentaire : OR = 0,50 [0,26-0,97], $p=0,04$) était un facteur protecteur de diverticulite.

Dans le registre ORA (patients traités par ABA), **la durée d'exposition** (par mois supplémentaire : OR = 1,05 [1,02-1,07], $p=0,001$), **la dose total d'ABA** (par 1 mg complémentaire : OR = 1,01 [1,001-1,01], $p=0,02$), **les comorbidités** (index de Charlson, OR = 1,41 [1,002-1,98], $p=0,048$), **et une activité plus élevée durant le suivi** (DAS28-CRP, OR = 2,99 [1,51-5,93], $p=0,002$) **étaient associées au risque de diverticulite.**

L'âge et le traitement par TCZ étaient des facteurs de risque de diverticulite en analyse multivariée. Nous n'avons pas identifié de facteur de risque spécifique de diverticulite chez les patients traités par TCZ. Chez les patients traités par RTX, une exposition au tabac était un facteur de risque de diverticulite. Chez les patients traités par ABA, une durée d'exposition plus longue et une dose plus élevée d'ABA, ainsi que des comorbidités plus importantes et une activité de la maladie plus élevée pendant le suivi étaient des facteurs de risque de diverticulite.

Tableau 22 : Facteurs de risque de survenue d'une diverticulite - Analyse multivariée

Registre (Calcul sur n)	REGATE* (18/1284)		AIR-PR [§] (9/1601)		ORA ^α (9/794)		ALL [£] (38/4212)	
	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]	p
Age (année)	-	-	-	-	-	-	1,03 [1,002-1,06]	0,03
Registres (REGATE vs AIR-PR & ORA)	-	-	-	-	-	-	2,36 [1,24-4,48]	0,01
Durée d'exposition	-	-	-	-	1,05 [1,02-1,07]	0,001	-	-
Dose totale (mg)	-	-	-	-	1,01 [1,001-1,01]	0,02	-	-
Indice de Charlson	-	-	-	-	1,41 [1,002-1,98]	0,051	-	-
DAS28-CRP durant le suivi	-	-	-	-	2,99 [1,51-5,93]	0,002	-	-
Exposition au tabac	-	-	7,08 [1,76-28,54]	0,006	-	-	-	-
Nombre de biothérapie antérieure	-	-	0,50 [0,26-0,97]	0,04	-	-	-	-

n = nombre de patient ; OR = Odds ratio ; IC95 = intervalle de confiance à 95%

Variables incluses dans le modèle de régression logistique :

* Age, FR+, nombre de biothérapie antérieur, DAS28CRP à l'inclusion, NAD à l'inclusion, CRP à l'inclusion, DAS28 moyen durant le suivi, DAS28-CRP moyen durant le suivi

§ Sexe, Tabac, durée d'évolution, FR et/ou ACPA+, antécédent de traitement par corticoïdes, nombre de csDMARDs antérieur, nombre de biothérapie antérieur, traitement par corticoïde, dose journalière de corticoïdes, DAS28 moyen durant le suivi, DAS28-CRP moyen durant le suivi, dose journalière moyenne de corticoïdes durant le suivi, score de corticothérapie moyen durant le suivi

α Dose totale d'ABA, Durée d'exposition, index de Charlson, antécédent infectieux, DAS28 moyen durant le suivi, DAS28-CRP moyen durant le suivi

£ Age, Durée d'exposition, antécédent infectieux, durée d'évolution de la PR, nombre de csDMARDs antérieur, traitement en association à un csDMARDs, traitement en association au MTX, REGATE vs AIR-PR & ORA

III-C-2) Facteurs de risque de survenue d'une perforation digestive (toutes causes)

III-C-2-a) Facteurs de risque de survenue d'une perforation digestive (toutes causes) - Analyse univariée

En analyse univariée, dans la population globale de l'étude, il n'y avait pas de différence significative entre les patients ayant présenté une perforation digestive et ceux n'ayant pas présenté de perforation digestive. En revanche, ces patients semblaient plus âgés (63,3 ± 12,3 ans vs 57,5 ± 13,2 ans, p=0,056),

et être traités par une dose de corticoïdes moyenne durant le suivi plus élevée ($8,2 \pm 3,7$ vs $6,2 \pm 4,8$, $p=0,08$), bien que ces résultats ne soient pas significatifs (tableau 23).

Dans le registre REGATE (patients traités par TCZ), les patients ayant présenté une perforation digestive étaient significativement **plus fréquemment traités par corticoïdes à l'inclusion** (100% vs 68,4%, $p=0,03$) que les patients n'ayant pas présenté de perforation digestive. Ces patients semblaient également avoir plus fréquemment un antécédent de néoplasie (22,2% vs 5,3%, $p=0,08$) bien que ce résultat ne soit pas significatif (tableau 23).

Dans le registre AIR-PR (patients traités par RTX), les patients ayant présenté une perforation digestive étaient significativement **plus fréquemment exposés au tabac** (62,5% vs 22,7%, $p=0,02$) et avaient une PR qui évoluait depuis moins longtemps ($70,4 \pm 50,1$ vs $163,8 \pm 114,8$, $p=0,02$) que les patients n'ayant pas présenté de perforation digestive. Ces patients semblaient également plus âgés ($65,7 \pm 9$ ans vs $57,9 \pm 12,7$ ans, $p=0,08$) et être moins fréquemment des femmes (50% vs 78,8%, $p=0,07$) bien que ces différences ne soient pas statistiquement significatives (tableau 23).

Dans le registre ORA (patients traités par ABA), il n'y avait **pas de différence significative** entre les patients ayant présenté une perforation digestive et ceux n'ayant pas présenté de perforation digestive. En revanche, ces patients semblaient moins fréquemment être des femmes (0% vs 69,4%, $p=0,09$) et être traités par des doses de corticoïdes plus élevées durant le suivi (score de corticothérapie durant le suivi : $0,7 \pm 0,1$ vs $0,3 \pm 0,3$, $p=0,07$), bien que ces résultats ne soient pas significatifs (tableau 23).

Tableau 23 : Facteurs de risque de survenue d'une perforation digestive (toutes causes) - Analyse univariée (page 107 à 110)

PERFORATION DIGESTIVE, TOUTES CAUSES

Registre (n)	REGATE (1496)			AIR-PR (1986)			ORA (1019)			ALL (4501)		
	Perforation digestive			Perforation digestive			Perforation digestive			Perforation digestive		
	0 (1487)	1 (9)	P	0 (1978)	1 (8)	P	0 (1017)	1 (2)	P	0 (4482)	1 (19)	P
Nombre de patients, n (%)	1487 (99,4)	9 (0,6)	NA	1978 (99,6)	8 (0,4)	NA	1017 (99,8)	2 (0,2)	NA	4482 (99,6)	19 (0,4)	NA
Dose (mg/kg), Moyenne (DS)	7,93 (0,58)	7,96 (0,127)	0,90	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Dose Totale (mg), Moyenne (DS)	554,37 (127,33)	536,21 (98,72)	0,69	NR	NR	NA	688,56 (133,12)	750 (0)	0,51	NA	NA	NA
Durée d'exposition (mois), Moyenne (DS)	32,00 (22,04)	32,27 (20,08)	0,97	38,23 (32,49)	39,21 (34,37)	0,93	29,01 (29,56)	4,29 (1,18)	0,24	34,10 (28,97)	32,25 (27,33)	0,78
Durée de suivi dans le registre (mois), Moyenne (DS)	46,84 (15,21)	50,89 (8,17)	0,42	71,48 (29,13)	65,87 (33,46)	0,59	71,98 (25,37)	64,00 (32,53)	0,66	63,22 (27,04)	58,58 (24,09)	0,45
Age (années), Moyenne (DS)	56,54 (13,57)	60,22 (15,74)	0,42	57,93 (12,69)	65,75 (8,97)	0,08	58,10 (13,65)	67,50 (3,54)	0,33	57,51 (13,22)	63,32 (12,31)	0,05
Femmes, n (%)	1187 (79,8)	9 (100)	0,21	1559 (78,8)	4 (50,0)	0,07	706 (69,4)	0 (0)	0,09	3452 (77,0)	13 (68,4)	0,41
Antécédents												
- Diabète, n (%)	156 (10,6)	0 (0)	0,61	195 (10,3)	1 (12,5)	0,58	118 (11,8)	0 (0)	1,00	469 (10,7)	1 (5,3)	0,71
- Dyslipidémie, n (%)	314 (22,6)	3 (37,5)	0,39	237 (12,5)	0 (0)	0,61	36 (4,6)	NR	NA	587 (14,5)	3 (18,8)	0,72
- Tabagisme, actif ou sevré, n (%)	317 (21,8)	0 (0)	0,22	430 (22,7)	5 (62,5)	0,02	100 (12,8)	NR	NA	847 (20,5)	5 (29,4)	0,37
- Néoplasie, n (%)	79 (5,3)	2 (22,2)	0,08	238 (12,4)	0 (0)	0,61	59 (5,8)	0 (0)	1,00	377 (8,5)	2 (10,5)	0,67
- Index de Charlson, Moyenne (DS)	2,97 (1,52)	3,50 (1,93)	0,32	3,17 (1,81)	3,63 (0,92)	0,48	3,29 (1,90)	4,50 (0,71)	0,37	3,13 (1,75)	3,67 (1,41)	0,20
- Infection, n (%)	72 (4,9)	1 (11,1)	0,36	612 (32,0)	2 (25,0)	1,00	336 (33,4)	1 (50,0)	1,00	1020 (23,2)	4 (21,1)	1,00

Registre (n)	REGATE (1496)			AIR-PR (1986)			ORA (1019)			ALL (4501)		
	Perforation digestive			Perforation digestive			Perforation digestive			Perforation digestive		
	0 (1487)	1 (9)	P	0 (1978)	1 (8)	P	0 (1017)	1 (2)	P	0 (4482)	1 (19)	P
- Antécédent digestif, n (%)	297 (20,1)	2(22,2)	0,57	NR	NR	NA	NR	NR	NA	NR	NR	NA
* Perforation digestive	5 (0,3)	0 (0)	1,00	NR	NR	NA	NR	NR	NA	NR	NR	NA
* UGD	83 (5,6)	1 (11,1)	0,41	NR	NR	NA	NR	NR	NA	NR	NR	NA
* Gastrite	47 (3,2)	0(0)	1,00	NR	NR	NA	NR	NR	NA	NR	NR	NA
* Diverticulose	45 (3,1)	0 (0)	1,00	NR	NR	NA	NR	NR	NA	NR	NR	NA
* Compliquée	9 (0,6)	0 (0)	1,00	NR	NR	NA	NR	NR	NA	NR	NR	NA
Durée d'évolution (mois), Moyenne (DS)	152,11 (120,12)	187,00 (140,82)	0,39	163,84 (114,78)	70,38 (50,06)	0,02	168,47 (114,52)	163,50 (137,89)	0,95	161,11 (116,63)	135,42 (118,92)	0,34
Séropositif, n (%)	1185 (88,0)	8 (100)	0,61	1686 (85,6)	6 (75,0)	0,32	829 (89,6)	2 (100)	1,00	3700 (87,2)	16 (88,9)	1,00
FR, n (%)	996 (77,0)	5 (62,5)	0,40	1408 (78,2)	6 (85,7)	1,00	766 (83,9)	2 (100)	1,00	3170 (79,1)	13 (76,5)	0,77
Anti-CCP, n (%)	970 (79,6)	8 (100)	0,37	1167 (75,3)	5 (71,4)	0,68	539 (69,8)	2 (100)	1,00	2676 (75,6)	15 (88,2)	0,39
Historique de traitements												
1) Corticothérapie, n (%)	NR	NR	NA	1864 (95,0)	8 (100)	1,00	841 (83,6)	2(100)	1,00	2705 (91,1)	10 (100)	1,00
2) csDMARDs - nombre de csDMARDs, Moyenne (DS)	2,24 (1,29)	2,67 (1,66)	0,32	3,05 (1,40)	2,38 (1,30)	0,17	2,78 (1,51)	1,00 (0)	0,10	2,72 (1,43)	2,37 (1,46)	0,29
3) bDMARDs * nombre, Moyenne (DS)	1,81 (1,26)	2,11 (1,36)	0,48	1,61 (1,11)	1,25 (1,03)	0,35	1,73 (1,11)	1,00 (0)	0,35	1,71 (1,16)	1,63 (1,21)	0,78
* TNFi, n (%)	1187 (79,8)	8 (88,9)	0,70	1539 (77,9)	6 (75,0)	0,69	831 (81,7)	2 (100,0)	1,00	3557 (79,4)	16 (84,2)	0,78
* ABA, n (%)	324 (21,8)	2 (22,2)	1,00	91 (4,7)	0 (0)	1,00	NA	NA	NA	411 (9,3)	6 (14,6)	0,46
* RTX, n (%)	334 (22,5)	4 (44,4)	0,12	52 (2,7)	0 (0)	1,00	286 (32,2)	0 (0)	1,00	672 (15,6)	4 (21,1)	0,52

Registre (n)	REGATE (1496)			AIR-PR (1986)			ORA (1019)			ALL (4501)		
	Perforation digestive			Perforation digestive			Perforation digestive			Perforation digestive		
	0 (1487)	1 (9)	P	0 (1978)	1 (8)	P	0 (1017)	1 (2)	P	0 (4482)	1 (19)	P
Traitement à l'inclusion												
1) Corticothérapie, n (%)	1015 (68,4)	9 (100)	0,03	1538 (78,7)	6 (75,0)	0,68	759 (75,8)	2 (100)	1,00	3312 (74,6)	17 (89,5)	0,10
- Dose (mg/j), Moyenne (DS)	6,93 (7,65)	9,94 (5,40)	0,24	9,52 (10,07)	7,50 (5,98)	0,57	8,55 (8,85)	15,00 (7,07)	0,30	8,43 (9,12)	9,45 (5,90)	0,63
- Score de corticothérapie, Moyenne (DS)	0,49 (0,42)	0,72 (0,36)	0,10	0,62 (0,41)	0,62 (0,44)	0,95	0,58 (0,41)	1,00 (0)	0,15	0,57 (0,42)	0,71 (0,38)	0,38
2) csDMARDs, n (%)	886 (59,6)	6 (66,7)	0,75	1284 (64,9)	3 (37,5)	0,14	561 (55,2)	2 (100)	0,50	2731 (60,9)	11 (57,9)	0,79
- Nombre, Moyenne (DS)	0,62 (0,53)	0,67 (0,50)	0,77	0,67 (0,51)	0,38 (0,52)	0,10	0,62 (0,61)	1,00 (0,00)	0,38	0,64 (0,54)	0,58 (0,51)	0,62
- MTX, n (%)	733 (49,5)	6 (66,7)	0,34	1017 (51,8)	2 (25,0)	0,16	497 (49,2)	2 (100)	0,24	2247 (50,4)	10 (52,6)	0,85
- LEF, n (%)	122 (8,5)	0 (0)	1,00	189 (9,6)	1 (12,5)	0,56	94 (9,3)	0 (0)	1,00	405 (9,2)	1 (5,3)	1,00
- SSZ, n (%)	24 (1,7)	0 (0)	1,00	35 (1,8)	0 (0)	1,00	13 (1,3)	0 (0)	1,00	72 (1,6)	0 (0)	1,00
- HCQ, n (%)	33 (2,3)	0 (0)	1,00	47 (2,4)	0 (0)	1,00	15 (1,5)	0 (0)	1,00	95 (2,2)	0 (0)	1,00
- Autres, n (%)	3 (0,2)	0 (0)	1,00	54 (2,7)	0 (0)	1,00	13 (1,3)	0 (0)	1,00	70 (1,6)	0 (0)	1,00
Activité à l'inclusion												
- DAS 28, Moyenne (DS)	5,08 (1,34)	5,26 (1,68)	0,70	5,56 (1,23)	5,75 (1,40)	0,67	5,33 (1,30)	4,46 (1,66)	0,34	5,35 (1,30)	5,67 (1,52)	0,96
- DAS 28 – CRP, Moyenne (DS)	4,81 (1,22)	5,29 (1,59)	0,34	5,22 (1,15)	4,95 (1,69=)	0,58	5,00 (1,24)	4,39 (2,03)	0,49	5,04 (1,20)	5,02 (1,58)	0,94
- NAD, Moyenne (DS)	9,13 (7,36)	12,14 (8,51)	0,28	10,42 (7,29)	12,86 (8,41)	0,38	10,09 (7,75)	13,50 (19,09)	0,53	9,96 (7,43)	12,63 (9,05)	0,15
- NAG, Moyenne (DS)	3,26 (1,18)	3,44 (1,18)	0,66	7,51 (5,64)	5,57 (6,24)	0,36	6,21 (5,33)	2,50 (3,54)	0,33	6,77 (5,47)	6,88 (6,08)	0,94
- CRP (mg/L), Moyenne (DS)	23,54 (34,25)	23,09 (17,61)	0,97	28,51 (35,43)	30,92 (56,34)	0,87	25,42 (33,29)	11,20 (3,82)	0,55	26,48 (34,71)	24,63 (36,22)	0,84
- VS (mm/h), Moyenne (DS)	33,35 (26,97)	40,00 (48,42)	0,63	37,68 (26,07)	48,43 (30,43)	0,28	35,62 (27,75)	16,00 (5,66)	0,32	36,50 (26,67)	40,85 (34,47)	0,56
Durant le suivi : Activité et corticothérapie												
- DAS 28, Moyenne (DS)	3,26 (1,18)	3,44 (1,18)	0,66	4,30 (1,10)	4,73 (1,75)	0,27	4,03 (1,24)	4,76 (0,97)	0,40	3,89 (1,24)	4,12 (1,52)	0,43

Registre (n)	REGATE (1496)			AIR-PR (1986)			ORA (1019)			ALL (4501)		
	Perforation digestive			Perforation digestive			Perforation digestive			Perforation digestive		
	0 (1487)	1 (9)	P	0 (1978)	1 (8)	P	0 (1017)	1 (2)	P	0 (4482)	1 (19)	P
- DAS 28 – CRP, Moyenne (DS)	3,33 (1,02)	3,59 (0,80)	0,47	4,10 (1,04)	4,31 (1,63)	0,57	3,69 (1,24)	4,69 (1,70)	0,25	3,75 (1,13)	4,03 (1,31)	0,29
- Dose de corticoïde moyenne durant le suivi (mg/j), Moyenne (DS)	7,45 (4,24)	9,04 (3,70)	0,29	5,96 (5,03)	7,02 (4,06)	0,55	5,52 (4,71)	9,97 (0,28)	0,18	6,25 (4,81)	8,25 (3,71)	0,08
- Score de corticothérapie, Moyenne (DS)	0,53 (0,24)	0,66 (0,26)	0,12	0,43 (0,31)	0,55 (0,23)	0,26	0,32 (0,27)	0,68 (0,13)	0,07	0,43 (0,29)	0,62 (0,23)	0,62

n = nombre ; NR = donnée manquante ; DS = Déviation standard ; NA = Non applicable ; UGD = ulcère gastro-duodéal ; csDMARDs = Conventionnal Synthetics Disease modifying antirheumatic drugs ; MTX = méthotrexate ; LEF = léflunomide ; SSZ = sulfasalazine ; HCQ = hydroxychloroquine ; bDMARDs = biologic DMARDs ; TNFi = anti-TNF α ; ABA = abatacept ; RTX = rituximab ; FR = Facteur rhumatoïde

 Variables incluses dans le modèle multivarié ($p < 0,2$)

En analyse multivariée, dans la population globale de l'étude, aucune des variables incluses dans le modèle n'était associée à un risque de perforation digestive (tableau 24).

Dans le registre REGATE (patients traités par TCZ), **un antécédent de néoplasie** (OR = 5,0 [1,0-24,6], p=0,046) **était associé à un surrisque de perforation digestive** (tableau 24).

Dans le registre AIR-PR (patients traités par RTX), **l'âge** (par années supplémentaires : OR = 1,07 [1,008-1,14], p=0,03), **une exposition au tabac** (actif ou sévère) (OR = 5,2 [1,2-22,38], p=0,03) **étaient associés à un risque de perforation digestive**. A l'inverse, une durée d'évolution de la PR plus longue (par mois : OR = 0,99 [0,97-0,99], p=0,04) était un facteur protecteur de perforation digestive (tableau 24).

Dans le registre ORA (patients traités par ABA), **aucune des variables incluses dans le modèle multivarié n'était associée à un risque de perforation digestive** (tableau 24).

Tableau 24 : Facteurs de risque de survenue d'une perforation digestive (toutes causes) - Analyse multivariée

Registre (Calcul sur n : EI/total)	REGATE* (9/1472)		AIR-PR [§] (8/1858)		ORA [¶] (2/955)		ALL [£] (17/3532)	
	OR [IC 95%]	P	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]	P
Age	-	-	1,07 [1,008-1,14]	0,03	-	-	-	-
Exposition au tabac	-	-	5,18 [1,20-22,38]	0,03	-	-	-	-
Durée d'évolution de la PR	-	-	0,986 [0,97-0,999]	0,04	-	-	-	-
Antécédent de néoplasie	5,04 [1,03-24,6]	0,046	-	-	-	-	-	-

n = nombre de patient ; OR = Odds ratio ; IC95 = intervalle de confiance à 95%

Variables incluses dans le modèle de régression logistique :

* Antécédent de néoplasie, traitement antérieur par RTX, corticothérapie à l'inclusion, score de corticothérapie à l'inclusion, dose de corticoïde journalière moyenne durant le suivi

§ Age, sexe, tabagisme actif ou sévère, durée d'évolution, nombre de csDMARDs antérieur, traitement en association à un csDMARD, nombre de csDMARDs en association à l'inclusion, traitement en association au MTX
 ¶ Sexe, nombre de csDMARDs antérieur, score de corticothérapie à l'inclusion, dose de corticoïde journalière moyenne durant le suivi, score de corticothérapie moyen durant le suivi

£ Age, index de Charlson, durée d'exposition, corticothérapie à l'inclusion, dose de corticoïde journalière moyenne durant le suivi, REGATE vs AIR-PR & ORA

Nous n'avons pas identifié de facteur de risque spécifique de perforation digestive dans notre population globale de PR. Chez les patients traités par TCZ, un antécédent de néoplasie était un facteur de risque de perforation digestive. Chez les patients traités par RTX, l'âge élevé et une exposition au tabac étaient des facteurs de risque de perforation digestive.

III-C-3) Facteurs de risque de survenue d'une diverticulite perforée

III-C-3-a) Facteurs de risque de survenue d'une diverticulite perforée - Analyse univariée

En analyse univariée, dans la population globale de l'étude, les patients ayant présenté une diverticulite perforée étaient significativement **plus fréquemment traités par corticoïdes à l'inclusion** (100% vs 74,5%, $p=0,04$), **et avec des doses de corticothérapie plus élevées durant le suivi** (dose journalière de corticothérapie moyenne durant le suivi : $9,5 \pm 3,2$ vs $6,2 \pm 4,8$ mg/j, $p=0,03$) que les patients n'ayant pas présenté de diverticulite perforée (tableau 25).

Dans le registre REGATE (patients traités par TCZ), les patients ayant présenté une diverticulite perforée étaient significativement **traités par des doses de corticoïdes plus fortes à l'inclusion** (score de corticothérapie à l'inclusion : $0,8 \pm 0,3$ vs $0,5 \pm 0,4$, $p=0,048$) que les patients n'ayant pas présenté de diverticulite perforée. Ces patients semblaient également être moins fréquemment FR+ (40,0% vs 77,0%, $p=0,08$), plus inflammatoire cliniquement (nombre d'articulations gonflées : $9,8 \pm 6,8$ vs $5,9 \pm 5,1$, $p=0,09$), et traités avec des doses plus fortes de corticoïdes durant le suivi (score de corticothérapie durant le suivi : $0,7 \pm 0,3$ vs $0,5 \pm 0,2$, $p=0,06$) bien que ces résultats ne soient pas statistiquement significatifs (tableau 25).

Dans le registre AIR-PR (patients traités par RTX), les patients ayant présenté une diverticulite perforée était significativement **moins fréquemment des femmes** (0% vs 78,8%, $p=0,01$) que les patients n'ayant pas présenté de diverticulite perforée. Ces patients semblaient également moins fréquemment ACPA et/ou FR+ (33,3% vs 85,7%, $p=0,06$) bien que ce résultat ne soit pas statistiquement significatif (tableau 25).

Dans le registre ORA (patients traités par ABA), il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** entre les patients ayant présenté une diverticulite perforée et ceux n'en ayant pas présenté. En revanche, ces patients semblaient être traités avec des doses de corticoïdes plus fortes durant le suivi (score de corticothérapie moyen durant le suivi : $0,7 \pm 0,1$ vs $0,3 \pm 0,3$, $p=0,07$), bien que cette différence ne soit pas statistiquement significative (tableau 25).

Tableau 25 : Facteurs de risque de survenue d'une perforation digestive sur diverticulite - Analyse univariée (page 113 à 116)

Registre (n)	REGATE (1496)			AIR-PR (1986)			ORA (1019)			ALL (4501)		
	Diverticulite perforée		p	Diverticulite perforée		p	Diverticulite perforée		p	Diverticulite perforée		p
	0 (1490)	1 (6)		0 (1983)	1 (3)		0 (1017)	1 (2)		0 (4490)	1 (11)	
Nombre de patients, n (%)	1490 (99,6)	6 (0,4)	NA	1983 (99,8)	3 (0,2)	NA	1017 (99,8)	2 (0,2)	NA	4490 (99,8)	11 (0,2)	NA
Dose (mg/kg), Moyenne (DS)	7,93 (0,58)	7,94 (0,15)	0,99	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Dose Totale (mg), Moyenne (DS)	554,18 (127,35)	568,01 (63,98)	0,81	NR	NR	NA	688,56 (133,122)	750 (0)	0,51	NA	NA	NA
Durée d'exposition (mois), Moyenne (DS)	31,99 (22,03)	34,82 (21,37)	0,75	38,26 (32,50)	25,31 (27,24)	0,49	29,01 (29,56)	4,29 (1,18)	0,24	34,11 (28,98)	26,68 (22,75)	0,39
Durée de suivi dans le registre (mois), Moyenne (DS)	46,83 (15,20)	54,50 (6,74)	0,22	71,44 (29,16)	81,67 (5,77)	0,54	71,98 (25,37)	64,00 (32,53)	0,66	63,20 (27,05)	63,64 (16,82)	0,96
Age (années), Moyenne (DS)	56,58 (13,58)	53,33 (14,679)	0,56	57,95 (12,69)	70,00 (10,15)	0,10	58,10 (13,65)	67,50 (3,54)	0,33	57,53 (13,22)	60,45 (14,04)	0,46
Femmes, n (%)	1190 (79,9)	6 (100)	0,61	1563 (78,8)	0 (0)	0,01	706 (69,4)	0 (0)	0,09	3459 (77,0)	6 (54,5)	0,14
Antécédents												
- Diabète, n (%)	156 (10,5)	0 (0)	1,00	196 (10,3)	0 (0)	1,00	118 (11,8)	0 (0)	1,00	470 (10,7)	0 (0)	0,62
- Dyslipidémie, n (%)	316 (22,7)	1 (20,0)	1,00	237 (12,5)	0 (0)	1,00	36 (4,6)	NR	NA	589 (14,5)	1 (12,5)	1,00
- Tabagisme, actif ou sevré, n (%)	317 (21,8)	0 (0)	0,23	433 (22,8)	2 (66,7)	0,13	100 (12,8)	NR	NA	850 (20,6)	2 (22,2)	1,00
- Néoplasie, n (%)	80 (5,4)	1 (16,7)	0,29	238 (12,4)	0 (0)	1,00	59 (5,8)	0 (0)	1,00	377 (8,5)	1 (9,1)	1,00
- Index de Charlson, Moyenne (DS)	2,97 (1,52)	2,60 (1,52)	0,58	3,17 (1,81)	3,67 (0,57)	0,64	3,29 (1,90)	4,50 (0,71)	0,37	3,14 (1,75)	3,30 (1,34)	0,77
- Infection, n (%)	73 (4,9)	0 (0)	1,00	614 (32,0)	0 (0)	0,56	336 (33,4)	1 (50,0)	1,00	1023 (23,2)	1 (9,1)	0,47

Registre (n)	REGATE (1496)			AIR-PR (1986)			ORA (1019)			ALL (4501)		
	Diverticulite perforée		p	Diverticulite perforée		p	Diverticulite perforée		p	Diverticulite perforée		p
	0 (1490)	1 (6)		0 (1983)	1 (3)		0 (1017)	1 (2)		0 (4490)	1 (11)	
- Antécédent digestif, n (%)	298 (20,1)	1(16,7)	0,49	NR	NR	NA	NR	NR	NA	NR	NR	NA
* Perforation digestive	5 (0,3)	0 (0)	1,00	NR	NR	NA	NR	NR	NA	NR	NR	NA
* UGD	84 (5,7)	0 (0)	1,00	NR	NR	NA	NR	NR	NA	NR	NR	NA
* Gastrite	47 (3,2)	0 (0)	1,00	NR	NR	NA	NR	NR	NA	NR	NR	NA
* Diverticulose Compliquée	45 (3,1)	0 (0)	1,00	NR	NR	NA	NR	NR	NA	NR	NR	NA
9 (0,6)	0 (0)	1,00	NR	NR	NA	NR	NR	NA	NR	NR	NR	NA
Durée d'évolution (mois), Moyenne (DS)	152,31 (120,26)	157,00 (127,20)	0,92	163,58 (114,77)	81,00 (44,51)	0,21	168,47 (114,52)	163,50 (137,89)	0,95	161,05 (116,67)	137,45 (108,21)	0,50
Séropositif, n (%)	1188 (88,0)	5 (100)	1,00	1691 (85,7)	1 (33,3)	0,06	829 (89,6)	2 (100)	1,00	3708 (87,3))	8 (80,0)	0,37
FR, n (%)	999 (77,0)	2 (40,0)	0,08	1413 (78,3)	1 (50,0)	0,39	766 (83,9)	2 (100)	1,00	3178 (79,2)	5 (55,6)	0,10
Anti-CCP, n (%)	973 (79,7)	5 (100)	0,59	1171 (75,4)	1 (50,0)	0,43	539 (69,8)	2 (100)	1,00	2683 (75,6)	8 (88,9)	0,70
Historique des traitements												
1) Corticoïdes, n (%)	NR	NR	NA	1869 (95,0)	3 (100)	1,00	841 (83,6)	2(100)	1,00	2710 (91,2)	5 (100)	1,00
2) csDMARDs nombre, Moyenne (DS)	2,24 (1,29)	2,67 (1,63)	0,42	3,05 (1,40)	2,33 (1,15)	0,38	2,78 (1,51)	1,00 (0)	0,10	2,72 (1,43)	2,27 (1,42)	0,30
3) bDMARDs nombre, Moyenne (DS)	1,81 (1,26)	2,33 (1,03)	0,31	1,61 (1,11)	1,00 (1,00)	0,34	1,73 (1,11)	1,00 (0)	0,35	1,71 (1,16)	1,73 (1,10)	0,95
TNFi, n (%)	1189 (79,8)	6 (100)	0,61	1543 (77,9)	2 (66,7)	0,53	831 (81,7)	2 (100)	1,00	3563 (79,4)	10 (90,9)	0,50
ABA, n (%)	325 (21,9)	1 (16,7)	1,00	91 (4,7)	0 (0)	1,00	NA	NA	NA	416 (9,4)	1 (9,1)	0,93
RTX, n (%)	335 (22,5)	3 (50,0)	0,13	52 (2,7)	0 (0)	1,00	286 (32,2)	0 (0)	1,00	673 (15,6)	3 (27,3)	0,39

Traitement à l'inclusion

Registre (n)	REGATE (1496)			AIR-PR (1986)			ORA (1019)			ALL (4501)		
	Diverticulite perforée		p	Diverticulite perforée		p	Diverticulite perforée		p	Diverticulite perforée		p
	0 (1490)	1 (6)		0 (1983)	1 (3)		0 (1017)	1 (2)		0 (4490)	1 (11)	
1) Corticoïdes, n (%)	1018 (68,5)	6 (100)	0,10	1541 (78,7)	3 (100)	0,49	759 (75,8)	2 (100)	0,57	3318 (74,5)	11 (100)	0,04
- Dose (mg/j), Moyenne (DS)	6,93 (7,65)	10,08 (3,47)	0,31	9,51 (10,08)	10,00 (5,00)	0,93	8,55 (8,85)	15,00 (7,07)	0,30	8,43 (9,12)	10,45 (4,47)	0,36
- Score de corticothérapie, Moyenne (DS)	0,49 (0,42)	0,83 (0,26)	0,05	0,62 (0,41)	0,83 (0,29)	0,36	0,58 (0,41)	1,00 (0)	0,15	0,57 (0,42)	0,83 (0,23)	0,96
2) csDMARDs, n (%)	888 (59,6)	4 (66,7)	1,00	1286 (64,9)	1 (33,3)	0,28	561 (55,2)	2 (100)	0,50	2735 (60,9)	7 (63,6)	1,00
- Nombre de csDMARDs, Moyenne (DS)	0,62 (0,53)	0,67 (0,52)	0,82	0,67 (0,51)	0,33 (0,58)	0,26	0,62 (0,61)	1,00 (0,00)	0,38	0,64 (0,54)	0,64 (0,50)	0,97
- MTX, n (%)	735 (49,5)	4 (66,7)	0,45	1018 (51,7)	1 (33,3)	0,61	497 (49,2)	2 (100)	0,25	2250 (50,4)	7 (63,6)	0,38
- LEF, n (%)	122 (8,4)	0 (0)	1,00	190 (9,7)	0 (0)	1,00	94 (9,3)	0 (0)	1,00	406 (9,2)	0 (0)	0,61
- SSZ, n (%)	24 (1,7)	0 (0)	1,00	35 (1,8)	0 (0)	1,00	13 (1,3)	0 (0)	1,00	72 (1,6)	0 (0)	1,00
- HCQ, n (%)	33 (2,3)	0 (0)	1,00	47 (2,4)	0 (0)	1,00	15 (1,5)	0 (0)	1,00	95 (2,2)	0 (0)	1,00
- Autres csDMARDs, n (%)	3 (0,2)	0 (0)	1,00	54 (2,7)	0 (0)	1,00	13 (1,3)	0 (0)	1,00	70 (1,6)	0 (0)	1,00
Activité à l'inclusion												
- DAS 28, Moyenne (DS)	5,08 (1,34)	5,61 (1,69)	0,33	5,56 (1,22)	4,84 (2,42)	0,40	5,33 (1,30)	4,46 (1,66)	0,34	5,35 (1,30)	5,23 (1,67)	0,75
- DAS 28 – CRP, Moyenne (DS)	4,81 (1,22)	5,67 (1,44)	0,12	5,22 (1,15)	4,39 (3,15)	0,31	5,00 (1,24)	4,39 (2,03)	0,49	5,04 (1,20)	5,10 (1,80)	0,88
- NAD, Moyenne (DS)	9,13 (7,36)	14,00 (8,51)	0,14	10,43 (7,29)	11,00 (15,56)	0,91	10,09 (7,75)	13,50 (19,09)	0,53	9,96 (7,43)	13,22 (10,66)	0,19
- NAG, Moyenne (DS)	5,95 (5,13)	9,80 (6,80)	0,09	7,50 (5,64)	7,50 (10,61)	0,99	6,21 (5,33)	2,50 (3,54)	0,33	6,76 (5,47)	7,67 (6,95)	0,62
- CRP (mg/L), Moyenne (DS)	23,56 (34,22)	20,42 (20,29)	0,84	28,54 (35,51)	12,50 (13,43)	0,52	25,42 (33,29)	11,20 (3,82)	0,55	26,50 (34,75)	16,61 (15,84)	0,39
- VS (mm/h), Moyenne (DS)	33,48 (27,18)	18,50 (21,92)	0,44	37,74 (26,10)	25,00 (9,90)	0,49	35,62 (27,75)	16,00 (5,66)	0,32	36,56 (26,72)	19,83 (11,80)	0,12

Durant le suivi : Activité et corticothérapie

Registre (n)	REGATE (1496)			AIR-PR (1986)			ORA (1019)			ALL (4501)		
	Diverticulite perforée		p	Diverticulite perforée		p	Diverticulite perforée		p	Diverticulite perforée		p
	0 (1490)	1 (6)		0 (1983)	1 (3)		0 (1017)	1 (2)		0 (4490)	1 (11)	
- DAS 28, Moyenne (DS)	3,26 (1,17)	3,61 (1,28)	0,46	4,31 (1,10)	3,40 (1,87)	0,15	4,03 (1,24)	4,76 (0,97)	0,40	3,90 (1,25)	3,76 (1,36)	0,72
- DAS 28 – CRP, Moyenne (DS)	3,33 (1,02)	3,66 (0,76)	0,49	4,10 (1,04)	3,30 (2,12)	0,19	3,69 (1,24)	4,69 (1,70)	0,25	3,75 (1,13)	3,76 (1,36)	0,98
- Dose de corticoïde moyenne durant le suivi (mg/j), Moyenne (DS)	7,45 (4,23)	10,18 (4,41)	0,15	5,97 (5,03)	8,17 (2,08)	0,45	5,52 (4,71)	9,97 (0,28)	0,18	6,25 (4,81)	9,54 (3,24)	0,03
- Score de corticothérapie, Moyenne (DS)	0,53 (0,24)	0,73 (0,30)	0,06	0,43 (0,31)	0,70 (0,13)	0,14	0,32 (0,27)	0,68 (0,13)	0,07	0,43 (0,29)	0,71 (0,21)	0,78

n = nombre ; NR = donnée manquante ; DS = Déviation standard ; NA = Non applicable ; UGD = ulcère gastro-duodéal ; csDMARDs = Conventional Synthetic Disease modifying antirheumatic drugs ; MTX = méthotrexate ; LEF = léflunomide ; SSZ = sulfasalazine ; HCQ = hydroxychloroquine ; bDMARDs = biologic DMARDs ; TNFi = anti-TNF α ; ABA = abatacept ; RTX = rituximab ; FR = Facteur rhumatoïde

 Variables incluses dans le modèle multivarié ($p < 0,2$)

En analyse multivariée, dans la population globale de l'étude, dans le registre REGATE (patients traités par TCZ), et dans le registre ORA (patients traités par ABA), aucune des variables incluses dans le modèle n'était associée à un risque de perforation digestive sur diverticulite (tableau 26).

Dans le registre AIR-PR (patients traités par RTX), l'âge (par année supplémentaire : OR = 1,1 [0,99-1,24], p=0,06), une exposition au tabac (actif ou sevré) (OR = 11,1 [0,9-129,2], p=0,05) semblaient associés à un risque de perforation digestive sur diverticulite (tendance). A l'inverse, une immuno-positivité (FR et/ou ACPA+ : OR =0,05 [0,005-0,65], p=0,02) était un facteur protecteur de perforation digestive sur diverticulite (tableau 25).

Tableau 26 : Facteurs de risque de survenue d'une perforation digestive sur diverticulite - Analyse multivariée

Registre (calcul sur n : EI/total)	REGATE* (5/1296)		AIR-PR [§] (3/1696)		ORA [¶] (2/955)		ALL [£] (8/3575)	
	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]	p
Age	-	-	1,11 [0,99-1,24]	0,06	-	-	-	-
Exposition au tabac	-	-	11,09 [0,95-129,21]	0,05	-	-	-	-
FR et/ou ACPA+	-	-	0,05 [0,005-0,65]	0,02	-	-	-	-

n = nombre de patient ; OR = Odds ratio ; IC95 = intervalle de confiance à 95%

Variables incluses dans le modèle de régression logistique :

* FR+, traitement par corticoïde à l'inclusion, score de corticothérapie à l'inclusion, traitement antérieur par RTX, DAS28-CRP à l'inclusion, NAD à l'inclusion, NAG à l'inclusion, dose de corticoïde journalière moyenne durant le suivi, score de corticothérapie moyen durant le suivi, durée d'exposition

§ Age, tabagisme actif ou passé, FR et/ou ACPA+, DAS28 moyen durant le suivi, DAS28-CRP moyen durant le suivi, score de corticothérapie moyen durant le suivi

¶ Sexe, nombre de csDMARDs antérieur, score de corticothérapie moyen durant le suivi, dose de corticoïde journalière moyenne durant le suivi

£ Sexe, âge, FR+, corticothérapie à l'inclusion, dose de corticoïde journalière moyenne durant le suivi, durée d'exposition, REGATE vs AIR-PR & ORA

Nous n'avons pas identifié de facteur de risque spécifique de perforation digestive sur diverticulite dans notre population globale de PR, ni chez les patients traités par TCZ ou par ABA. Chez les patients traités par RTX, l'âge élevé et une exposition au tabac semblaient être des facteurs de risque de perforation digestive sur diverticulite.

III-C-4) Facteurs de risque de survenue d'une perforation digestive sur autres étiologies

III-C-4-a) Facteurs de risque de survenue d'une perforation digestive sur autres étiologies - Analyse univariée

En analyse univariée, dans la population globale de l'étude, les patients ayant présenté une perforation digestive sur une étiologie autre qu'une diverticulite étaient significativement **plus âgés** ($67,2 \pm 8,8$ vs $57,5 \pm 13,2$ ans, $p=0,04$) et **plus inflammatoires sur le plan biologique à l'inclusion** (VS : $58,8 \pm 37,9$ mm/h vs $36,5 \pm 26,6$, $p=0,03$) que les patients n'ayant pas présenté de perforation digestive non diverticulaire (tableau 27).

Dans le registre REGATE (patients traités par TCZ), les patients ayant présenté une perforation digestive sur une étiologie autre qu'une diverticulite étaient également significativement **plus âgés** ($74,0 \pm 5,0$ vs $56,5 \pm 13,6$ ans, $p=0,03$) et **plus comorbides** (index de Charlson : $5,0 \pm 1,7$ vs $3,0 \pm 1,5$, $p=0,02$) que les patients n'ayant pas présenté de perforation digestive non diverticulaire (tableau 27).

Dans le registre AIR-PR (patients traités par RTX), il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** entre les patients ayant présenté une perforation digestive sur une étiologie autre que diverticulite et ceux n'en ayant pas présenté. En revanche, ces patients semblaient plus fréquemment exposés au tabac (actif ou sevré : $60,0\%$ vs $22,8\%$, $p=0,08$), avoir une durée d'évolution de leur PR plus courte ($64,0 \pm 57,1$ mois vs $163,7 \pm 114,7$ mois, $p=0,052$), et avoir un syndrome inflammatoire biologique plus faible (VS : $57,9 \pm 31,1$ mm/h vs $37,7 \pm 26,1$, $p=0,08$), bien que ces différences ne soient pas statistiquement significatives.

Pour rappel, il n'y a pas eu de perforation digestive non diverticulaire dans le registre ORA, par conséquent les facteurs de risque de perforation digestive sur une étiologie autre qu'une diverticulite n'ont pas pu être analysés dans ce registre.

Tableau 27 : Facteurs de risque de survenue d'une perforation digestive sur autres étiologies - Analyse univariée (page 119 à 121)

Registre (n)	REGATE (1496)			AIR-PR (1986)			ALL (4501)		
	Perforation digestive non diverticulaire		p	Perforation digestive non diverticulaire		p	Perforation digestive non diverticulaire		p
	0 (1493)	1 (3)		0 (1981)	1 (5)		0 (4493)	1 (8)	
Nombre de patients, n (%)	1493 (99,8)	3 (0,2)	NA	1981 (99,7)	5 (0,3)	NA	4493 (99,8)	8 (0,2)	NA
Dose (mg/kg), Moyenne (DS)	7,93 (0,58)	8,0 (0)	0,84	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Dose Totale (mg), Moyenne (DS)	554,43 (127,11)	483,20 (138,49)	0,33	NR	NR	NA	NA	NA	NA
Durée d'exposition (mois), Moyenne (DS)	32,01 (22,03)	27,18 (20,31)	0,70	38,21 (32,48)	47,54 (38,27)	0,52	34,09 (28,96)	39,91 (32,64)	0,57
Durée de suivi dans le registre (mois), Moyenne (DS)	46,87 (15,19)	43,67 (6,03)	0,71	71,49 (29,11)	56,40 (40,54)	0,25	63,23 (27,02)	51,62 (31,51)	0,22
Age (années), Moyenne (DS)	56,53 (13,57)	74,00 (5,00)	0,03	57,95 (12,70)	63,20 (8,23)	0,36	57,52 (13,22)	67,25 (8,78)	0,04
Femmes, n (%)	1193 (79,9)	3 (100)	1,00	1559 (78,7)	4 (80,0)	1,00	3458 (77,0)	7 (87,5)	0,69
Diabète, n (%)	156 (10,5)	0 (0)	1,00	195 (10,3)	1 (20,0)	0,42	469 (10,7)	1 (12,5)	0,60
Antécédents :									
- Dyslipidémie, n (%)	315 (22,6)	2 (66,7)	0,13	237 (12,5)	0 (0)	1,00	588 (14,5)	2 (25,0)	0,33
- Tabagisme, actif ou sevré n (%)	317 (21,7)	0 (0)	1,00	432 (22,8)	3 (60,0)	0,08	849 (20,5)	3 (37,5)	0,21
- Antécédent de néoplasie, n (%)	80 (5,4)	1 (33,3)	0,15	238 (12,4)	0 (0)	1,00	377 (8,5)	1 (12,5)	0,51
- Index de Charlson, Moyenne (DS)	2,97 (1,52)	5,00 (1,73)	0,02	3,17 (1,81)	3,60 (1,14)	0,60	3,13 (1,75)	4,13 (1,46)	0,11
- Antécédent d'infection, n (%)	72 (4,8)	1 (33,3)	0,14	612 (32,0)	2 (40,0)	0,66	1021 (23,2)	3 (37,5)	0,40
- Antécédent digestif, n (%)	298 (20,1)	1 (33,3)	0,49	NR	NR	NA	NR	NR	NA
* Perforation digestive	5 (0,3)	0 (0)	1,00	NR	NR	NA	NR	NR	NA
* UGD	83 (5,6)	1 (33,3)	0,16	NR	NR	NA	NR	NR	NA
* Gastrite	47 (3,2)	0 (0)	1,00	NR	NR	NA	NR	NR	NA
* Diverticulose	45 (3,1)	0 (0)	1,00	NR	NR	NA	NR	NR	NA
Complicquée	9 (0,6)	0 (0)	1,00	NR	NR	NA	NR	NR	NA
Durée d'évolution (mois), Moyenne (DS)	152,13 (120,11)	247,00 (175,42)	0,17	163,71 (114,75)	64,00 (57,10)	0,05	161,05 (116,605)	132,63 (140,09)	0,49
Séropositif, n (%)	1190 (88,0)	3 (100)	1,00	1687 (85,5)	5 (100)	1,00	3708 (87,2)	8 (100)	0,61
- FR, n (%)	998 (76,8)	3 (100)	1,00	1409 (78,2)	5 (100)	0,59	3175 (79,1)	8 (100)	0,22
- Anti-CCP, n (%)	975 (79,7)	3 (100)	1,00	1168 (75,3)	4 (80,0)	1,00	2684 (75,6)	7 (84,5)	0,69
Historique de traitements									
1) Corticothérapie, n (%)	NR	NR	NA	1867 (59,0)	5 (100)	1,00	2710 (91,2)	5 (100)	1,00
2) csDMARDs									
- nombre de, Moyenne (DS)	2,24 (1,29)	2,67 (2,08)	0,57	3,05 (1,40)	2,40 (1,52)	0,30	2,72 (1,43)	2,50 (1,60)	0,67
3) bDMARDs									
- nombre, Moyenne (DS)	1,82 (1,26)	1,67 (2,08)	0,84	1,61 (1,11)	1,40 (1,14)	0,67	1,71 (1,16)	1,50 (1,41)	0,62
- TNFi, n (%)	1193 (79,9)	2 (66,7)	0,49	1541 (77,9)	4 (80,0)	1,00	3567 (79,4)	6 (75,0)	0,67

Registre (n)	REGATE (1496)			AIR-PR (1986)			ALL (4501)		
	Perforation digestive non diverticulaire		p	Perforation digestive non diverticulaire		p	Perforation digestive non diverticulaire		p
	0 (1493)	1 (3)		0 (1981)	1 (5)		0 (4493)	1 (8)	
- ABA, n (%)	325 (21,8)	1 (33,3)	0,52	91 (4,7)	0 (0)	1,00	416 (9,4)	1 (12,5)	0,31
- RTX, n (%)	337 (22,6)	1 (33,3)	0,54	52 (2,7)	0 (0)	1,00	675 (15,6)	1 (12,5)	1,00
Traitement à l'inclusion									
1) Corticothérapie, n (%)	1021 (68,5)	3 (100)	0,55	1541 (78,7)	3 (60,0)	0,29	3323 (74,7)	6 (74,0)	1,00
- Dose (mg/j), Moyenne (DS)	6,94 (7,64)	9,67 (9,29)	0,54	9,52 (10,08)	6,00 (6,52)	0,43	8,44 (9,12)	7,38 (7,25)	0,74
- Score de corticothérapie, Moyenne (DS)	0,50 (0,42)	0,50 (0,50)	0,99	0,62 (0,41)	0,50 (0,50)	0,53	0,57 (0,42)	0,50 (0,46)	0,64
- csDMARDs, n (%)	890 (59,6)	2 (66,7)	1,00	1285 (64,9)	2 (40,0)	0,35	2798 (60,9)	4 (50,0)	0,72
- Nombre de csDMARDs, Moyenne (DS)	0,62 (0,53)	0,67 (0,58)	0,87	0,67 (0,51)	0,40 (0,55)	0,24	0,64 (0,54)	0,50 (0,53)	0,46
- MTX, n (%)	737 (49,6)	2 (66,7)	0,62	1018 (51,7)	1 (20,0)	0,20	2254 (50,4)	3 (37,5)	0,50
- LEF, n (%)	122 (8,4)	0 (0)	1,00	189 (9,6)	1 (20,0)	0,40	405 (9,1)	1 (12,5)	0,54
- SSZ, n (%)	24 (1,7)	0 (0)	1,00	35 (1,8)	0 (0)	1,00	72 (1,6)	0 (0)	1,00
- HCQ, n (%)	33 (2,3)	0 (0)	1,00	47 (2,4)	0 (0)	1,00	95 (2,2)	0 (0)	1,00
- Autres csDMARDs, n (%)	3 (0,2)	0 (0)	1,00	54 (2,7)	0(0)	1,00	70 (1,6)	0 (0)	1,00
Activité de la maladie à l'inclusion									
- DAS 28, Moyenne (DS)	5,08 (1,34)	4,21 (1,62)	0,36	5,56 (1,23)	6,12 (0,95)	0,30	5,35 (1,30)	5,58 (1,38)	0,65
- DAS 28 – CRP, Moyenne (DS)	4,82 (1,22)	3,37 (0)	0,24	5,21 (1,15)	5,24 (1,04)	0,97	5,04 (1,21)	4,87 (1,24)	0,74
- NAD, Moyenne (DS)	9,16 (7,37)	7,50 (9,19)	0,75	10,42 (7,30)	13,60 (6,58)	0,33	9,97 (7,44)	11,86 (7,20)	0,50
- NAG, Moyenne (DS)	5,97 (5,14)	8,50 (4,95)	0,49	7,51 (5,65)	4,80 (5,26)	0,28	6,77 (5,47)	5,86 (5,08)	0,66
- CRP (mg/L), Moyenne (DS)	25,53 (34,19)	29,75 (9,55)	0,80	28,50 (35,42)	40,13 (69,94)	0,51	26,45 (34,68)	36,67 (54,61)	0,47
- VS (mm/h), Moyenne (DS)	33,28 (26,94)	61,50 (68,59)	0,14	37,66 (26,05)	57,80 (31,31)	0,08	36,47 (26,65)	58,86 (37,95)	0,03
Durant le suivi : activité et corticothérapie									
DAS 28, Moyenne (DS)	3,26 (1,17)	3,09 (1,09)	0,80	4,30 (1,10)	5,53 (1,22)	0,01	3,89 (1,24)	4,61 (1,67)	0,10
DAS 28 – CRP, Moyenne (DS)	3,33 (1,02)	3,49 (1,03)	0,79	4,09 (1,04)	4,92 (1,08)	0,08	3,75 (1,14)	4,38 (1,23)	0,11
Dose de corticoïde moyenne durant le suivi (mg/j), Moyenne (DS)	7,47 (4,24)	7,13 (0,51)	0,89	5,97 (5,03)	6,33 (5,01)	0,87	6,26 (4,81)	6,63 (3,82)	0,83
Score de corticothérapie, Moyenne (DS)	0,53 (0,24)	0,55 (0,14)	0,88	0,43 (0,31)	0,47 (0,25)	0,77	0,43 (0,23)	0,50 (0,20)	0,51

n = nombre ; *NR* = donnée manquante ; *DS* = Déviation standard ; *NA* = Non applicable ; *UGD* = ulcère gastro-duodéal ; *csDMARDs* = Conventional Synthetic Disease modifying antirheumatic drugs ; *MTX* = méthotrexate ; *LEF* = léflunomide ; *SSZ* = sulfasalazine ; *HCQ* = hydroxychloroquine ; *bDMARDs* = biologic DMARDs ; *TNFi* = anti-TNFi ; *ABA* = abatacept ; *RTX* = rituximab ; *FR* = Facteur rhumatoïde

 Variables incluses dans le modèle multivarié ($p < 0,2$)

En analyse multivariée, dans la population globale de l'étude, seul l'âge (par année supplémentaire : OR [IC 95%] = 1,07 [1,006-1,14], p=0,03) **était significativement associé à un risque de perforation digestive non diverticulaire** ((tableau 28).

Dans le registre REGATE (patients traités par TCZ), **l'âge** (par année supplémentaire : OR = 1,15 [1,01-1,32], p=0,03) **et les antécédents infectieux** (OR= 1,16 [1,01-1,34], p=0,03) **étaient significativement associés à un risque de perforation digestive non diverticulaire** (tableau 28).

Dans le registre AIR-PR (patients traités par RTX), **une exposition au tabac** (actif ou sevré) (OR = 6,13 [1,001-35,58], p=0,05) **et une activité élevée de la maladie durant le suivi** (DAS28 moyen durant le suivi : 2,68 [1,27-5,63], p=0,01) **étaient associées à un risque de perforation digestive non diverticulaire** (tableau 28).

Tableau 28 : Facteurs de risque de survenue d'une perforation digestive sur autres étiologies - Analyse multivariée

Registre (Calcul sur n : EI/total)	REGATE* (3/1321)		AIR-PR [§] (5/1680)		ALL [£] (8/4032)	
	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]	p
Age	1,15 [1,01-1,32]	0,03	-	-	1,07 [1,006-1,14]	0,03
Antécédent infectieux	1,16 [1,01-1,34]	0,03	-	-	-	-
Exposition au tabac	-	-	6,13 [1,001-35,58]	0,05	-	-
DAS28 pendant le suivi	-	-	2,68 [1,27-5,63]	0,01	-	-

VS = vitesse de sédimentation ; n = nombre de patient ; OR = Odds ratio ; IC95 = intervalle de confiance à 95%
Variables incluses dans le modèle de régression logistique :

* Age, dyslipidémie, antécédent de néoplasie, antécédent infectieux, durée d'évolution de la PR

§ Exposition au tabac, durée d'évolution de la PR, traitement en association au MTX à l'inclusion, DAS28 moyen durant le suivi, DAS28-CRP moyen durant le suivi

£ Age, antécédent de néoplasie, DAS28 moyen durant le suivi, DAS28-CRP moyen durant le suivi

L'âge était un facteur de risque de perforation digestive sur une étiologie autre qu'une diverticulite en analyse multivariée.

Plus spécifiquement, chez les patients traités par TCZ, l'âge et les antécédents infectieux étaient des facteurs de risque de perforation digestive sur une étiologie autre qu'une diverticulite. Chez les patients traités par RTX, l'exposition au tabac et une activité de la maladie plus élevée durant le suivi étaient des facteurs de risque de perforation digestive sur une étiologie autre qu'une diverticulite.

III-D) Incidence des événements digestifs et risque selon le traitement de fond

III-D-1) Résultats non pondérés sur score de propension

III-D-1-a) Incidences des événements digestifs

Population globale : Chez 4501 patients traités par TCZ, RTX ou ABA traités en moyenne pendant 34,1 ± 29,0 mois (= 12 700,8 patients-années), nous avons identifié 41 diverticulites, 19 perforations digestives dont 11 sur diverticulite et 8 sur une étiologie autre qu'une diverticulite correspondant à des incidences respectives de 3,23, 1,50, 0,87 et 0,63 pour 1000 patients-années (tableau 29).

REGATE : Chez 1496 patients traités par TCZ en moyenne pendant 32,0 ± 22,0 mois (=3 989,7 patients-années), nous avons identifié 21 diverticulites et 9 perforations digestives dont 6 sur diverticulite et 3 sur une étiologie autre qu'une diverticulite, correspondant à des incidences respectives de 5,26, 2,26, 1,50, et 0,75 pour 1000 patients-années (tableau 29).

AIR-PR : Chez 1986 patients traités par RTX en moyenne pendant 38,2 ± 32,5 mois (=6 321,8 patients-années), nous avons identifiés 10 diverticulites et 8 perforations digestives dont 3 sur diverticulite et 5 sur une étiologie autre qu'une diverticulite, correspondant à des incidences respectives de 1,58, 1,26, 0,47, et 0,79 pour 1000 patients-années (tableau 29).

ORA : Chez 1019 patients traités par ABA en moyenne pendant 29,0 ± 29,5 mois (=2 389,1 patients-années), nous avons identifiés 10 diverticulites dont 2 perforées, correspondant à des incidences respectives de 4,19 et 0,84 pour 1000 patients-années (tableau 29).

Tableau 29: : Incidence des événements indésirables d'intérêt (en cas pour 1000 patients-années) par registre

Evènement Indésirable	Registre (nombre de patients-années)			
	REGATE (TCZ) (3 989,7)	AIR-PR (RTX) (6 321,8)	ORA (ABA) (2 389,1)	ALL (12 700,8)
Diverticulite	5,26	1,58	4,19	3,23
Perforation digestive, toutes causes	2,26	1,26	0,84	1,50
Perforation digestive sur diverticulite	1,50	0,47	0,84	0,87
Perforation digestive sur étiologie autre que diverticulite	0,75	0,79	0	0,63

L'incidence brute des diverticulites et des perforations digestives, dont celles sur diverticulite, semblait plus élevée chez les patients traités par TCZ que chez les patients traités par RTX.

Lorsqu'on comparait le risque brut de diverticulite dans les différents registres, sur la population brute, **il existait un surrisque de diverticulite chez les patients traités par TCZ en comparaison aux autres biothérapies (RTX & ABA)** (REGATE vs AIR-PR & ORA poolés : OR = 2,1 [1,1-3,9] ; p=0,01), **et chez les patients traités par TCZ en comparaison aux patients traités par RTX** (REGATE vs AIR-PR ; OR = 2,8 [1,3-6,0] ; p=0,005). En revanche, il n'existait pas de surrisque de diverticulite chez les patients traités par TCZ en comparaison aux patients traités par ABA (REGATE vs ORA : OR = 1,4 [0,7-3,1] ; p=0,35) ni chez les patients traités par ABA en comparaison aux patients traités par RTX (ORA vs AIR-PR : OR 1,9 [0,8-4,7] ; p=0,13) (tableau 30).

Lorsque l'on comparait le risque brut de survenue de perforation digestive, et plus spécifiquement le risque de perforation digestive sur diverticulite ou sur une étiologie autre qu'une diverticulite, dans les différents registres, sur la population brute, il n'existait pas de surrisque chez les patients traités par TCZ en comparaison aux autres biothérapies (RTX et ABA poolés), au RTX, ou à l'ABA. Il n'existait également pas de différence entre les patients traités par RTX en comparaison aux patients traités par ABA (tableau 30).

Tableau 30 : Risque de survenue d'événements indésirables par registre (OR)

	Événement indésirable : OR [IC95] ; p			
	Diverticulite	Perforation digestive, toutes causes	Perforation digestive sur diverticulite	Perforation digestive sur étiologie autre que diverticulite
Regate vs AIR-PR & ORA	2,12 [1,15-3,93] ; p=0,01	1,81 [0,73-4,47] ; p=0,19	2,42 [0,74-7,93] ; p=0,12	1,21 [0,29-5,05] ; p=0,73
Regate vs AIR-PR	2,81 [1,32-5,99] ; p=0,005	1,50 [0,58-3,89] ; p=0,40	2,66 [0,66-10,66] ; p=0,18	0,80 [0,19-3,34] ; p=1,00
Regate vs ORA	1,44 [0,67-3,06] ; p=0,35	3,08 [0,66-14,27] ; p=0,11	2,05 [0,41-10,16] ; p=0,49	NA
ORA vs AIR-PR	1,95 [0,81-4,72] ; p=0,13	0,49 [0,10-2,29] ; p=0,51	1,30 [0,22-7,79] ; p=1,00	NA

OR = Odds Ratio ; IC95 = Intervalle de confiance à 95%

En prenant en compte la durée d'exposition aux différents traitements (calcul des rapports d'incidence (IRR), les résultats étaient similaires pour le risque de diverticulite sous TCZ (REGATE vs AIR-PR & ORA poolés : IRR = 2,3 [1,2-4,2] ; REGATE vs AIR-PR : IRR = 3,3 [1,4-8,0] ; REGATE vs ORA : IRR = 1,3 [0,6-2,7], en revanche on observait un surrisque de diverticulite chez les patients traités par ABA en comparaison aux patients traités par RTX (ORA vs AIR-PR : 2,6 [1,1-6,4]) (tableau 31).

Nous n'avons pas mis en évidence de surrisque supplémentaire de perforation digestive toutes causes, de perforation digestive sur diverticulite ou de perforation digestive liée à une étiologie autre qu'une diverticulite entre les différents traitements en tenant compte de la durée d'exposition aux différents traitements (tableau 31).

Tableau 31 : Risque de survenue d'événements indésirables par registres (IRR)

	Événement indésirable : IRR (IC95)			
	Diverticulite	Perforation digestive, toutes causes	Perforation digestive sur diverticulite	Perforation digestive sur étiologie autre que diverticulite
Regate vs AIR-PR & ORA	2,29 [1,24-4,22]	1,96 [0,80-4,84]	2,62 [0,80-8,59]	1,31 [0,31-5,48]
Regate vs AIR-PR	3,33 [1,38-7,99]	1,78 [0,69-4,62]	3,16 [0,79-12,67]	0,95 [0,23-3,98]
Regate vs ORA	1,26 [0,59-2,67]	2,69 [0,58-12,47]	1,79 [0,36-8,90]	NA
ORA vs AIR-PR	2,65 [1,10-6,36]	0,66 [0,14-3,11]	1,76 [0,29-10,55]	NA

IRR = Rapport d'incidence ; IC95 = intervalle de confiance à 95%

En comparaison brute, dans notre population globale, il existait un surrisque de diverticulite chez les patients atteints de PR traités par TCZ en comparaison aux autres biothérapies, mais il n'existait pas de surrisque de perforation digestive, y compris de perforation digestive sur diverticulite ou sur une étiologie autre qu'une diverticulite.

III-D-2) Résultats pondérés sur score de propension

III-D-2-a) Elaboration du score de propension

Afin de s'affranchir d'éventuels biais d'indication engendrés par le possible choix préférentiel entre les biomédicaments, nous avons élaboré un score de propension tenant compte du risque de recevoir du

TCZ ou une autre biothérapie (tableau 32) et des caractéristiques et facteurs de risque propres du patient concernant les événements digestifs (identifiés précédemment, voir partie III-C). Ainsi, les variables incluses dans le score de propension étaient : l'âge, le sexe, les antécédents de diabète et de néoplasie, l'index de Charlson, le nombre de csDMARDs antérieurs, le nombre d'anti-TNF antérieurs, l'antécédent de traitement par TNFi, le traitement par corticoïdes associé à l'inclusion, le traitement en association à un traitement de fond conventionnel, le DAS28 moyen durant le suivi, la durée d'évolution de la PR, et la durée d'exposition aux différentes biothérapies. Après avoir élaboré notre score de propension, chaque patient chez qui ce score était calculable a été pondéré par une méthode inverse du score de propension (IPW). Ainsi, la population finale, pondérée sur le score de propension comprend uniquement les patients chez qui ce score était calculable. Les caractéristiques brutes des patients inclus dans l'analyse pondérée (c'est-à-dire sans données manquantes) comparées aux caractéristiques initiales de notre population totale sont disponibles en annexe (annexe 9).

Tableau 32 : Variables associées au traitement par TCZ

Variables	p
- Age	<0,0001
- Sexe	<0,0001
- Diabète	0,331
- Néoplasie	<0,0001
- Index de Charlson	<0,0001
- Nombre de csDMARDs antérieurs	<0,0001
- Nombre de TNFi antérieurs	<0,0001
- Traitement antérieur par TNFi	<0,0001
- Corticothérapie à l'inclusion	0,003
- Association à un csDMARDs à l'inclusion	0,008
- DAS28 moyen durant le suivi	<0,0001
- Durée d'évolution de la PR	0,05

Chaque patient a été ensuite pondéré sur ce score de propension, selon le groupe de traitement dans lequel il se trouvait (pondération inverse sur 1/score de propension pour les patients traités par TCZ ; et pondération inverse sur 1/ (1-score de propension) chez les patients traités par RTX ou ABA). Les variables incluses dans le score de propension étaient comparables entre les groupes (patients traités par TCZ (=exposés) et patients traités par RTX ou ABA (=non exposés)) après pondération le score de propension étaient comparables entre les groupes (tableau 33 et figure 13).

Tableau 33 : Distribution des variables et calcul des différences moyennes standardisées chez les patients traités par TCZ (tocilizumab) et ceux non traités (traités par RTX (rituximab) ou ABA (abatacept))

Variables	Avant pondération sur l'IPW					Après pondération sur l'IPW				
	TCZ		RTX/ABA		DMS	TCZ		RTX/ABA		DMS
Traitement par	Moy	ET	Moy	ET	(%)	Moy	ET	Moy	ET	(%)
1) Continues										
Age	57,5	12,9	55,1	13,4	17,9	56,2	14,3	56,1	12,9	0,7
Durée d'exposition	36,7	32,2	33,6	21,7	11,5	33,0	31,1	29,3	22,1	13,9
Durée d'évolution	163,3	114,7	147,9	115,1	13,4	154	117	163	116	7,7
Nombre csDMARDs antérieur	3,0	1,4	2,2	1,2	56,3	2,6	1,5	2,8	1,5	12,8
Nombre biothérapie antérieur	1,7	1,1	1,8	1,2	11,1	1,7	1,1	1,8	1,2	11,1
Dose CTC inclusion	9,3	9,7	6,7	7,3	29,4	9,0	9,7	7,5	7,1	17,9
VS à l'inclusion	36,9	26,5	33,6	27,6	12,1	35,2	26,0	38,5	27,6	12,1
CRP à l'inclusion	27,5	34,6	23,8	35,4	10,5	26,4	33,8	26,9	36,5	1,4
DAS28 inclusion	5,5	1,25	5,07	1,36	32,9	5,32	1,29	5,66	1,38	25,4
DAS28 CRP inclusion	5,2	1,2	4,8	1,2	29,7	5,0	1,2	5,3	1,2	20,2
Dose de CTC pendant le suivi	5,8	4,92	7,18	3,85	31,7	5,74	4,97	7,9	4,32	46,4
DAS 28 CRP pendant le suivi	3,98	1,08	3,31	1	64,4	3,7	1,18	4,03	1,17	28,1
DAS 28 pendant le suivi	4,21	1,14	3,22	1,14	86,8	3,84	1,32	4,15	1,39	22,9
ICC	3,16	1,81	2,96	1,49	12,1	3,05	1,81	3,02	1,6	1,8
2) Catégorielles		%	%		DMS	%	%		DMS	
Femmes		75,6	81		13,1	78,4	78,6		0,5	
Tabac actif ou passé		20,5	22,9		5,8	20,3	20		0,7	
Diabétique		10,3	9,3		3,4	9,5	8,6		3,1	
Néoplasie		10,2	4,6		21,5	8	8,3		1,1	
Immuno-positifs		87,8	87,8		0	87,6	87,2		1,2	
FR+		80,4	76,1		10,4	80	75,6		10,6	
ACPA+		74,3	80,3		14,4	73,8	80,6		16,3	
CTC à l'inclusion		77,7	68,9		20,0	74,6	74,9		0,7	
Association csDMARDs		62,9	61,6		2,7	61,9	61,6		0,6	
MTX		51,1	51,7		1,2	50,6	49,5		2,2	
ATCT de traitement par anti-TNF		79,9	81,3		3,5	78,1	81,9		9,5	

IPW = pondération inverse sur score de propension ; Moy = moyenne ; ET = écart type ; ICC = index de comorbidités de Charlson ; CTC = corticoïdes ; ATCD = antécédent

Nous avons élaboré un score de propension visant à contrôler d'éventuels biais d'indication portant sur le possible choix préférentiel entre les biothérapies afin d'évaluer le risque d'événements digestifs propres à chacune d'elles. Ce score comprenait à la fois les variables associées au risque d'être traité par TCZ et au risque de survenue des différents événements indésirables digestifs.

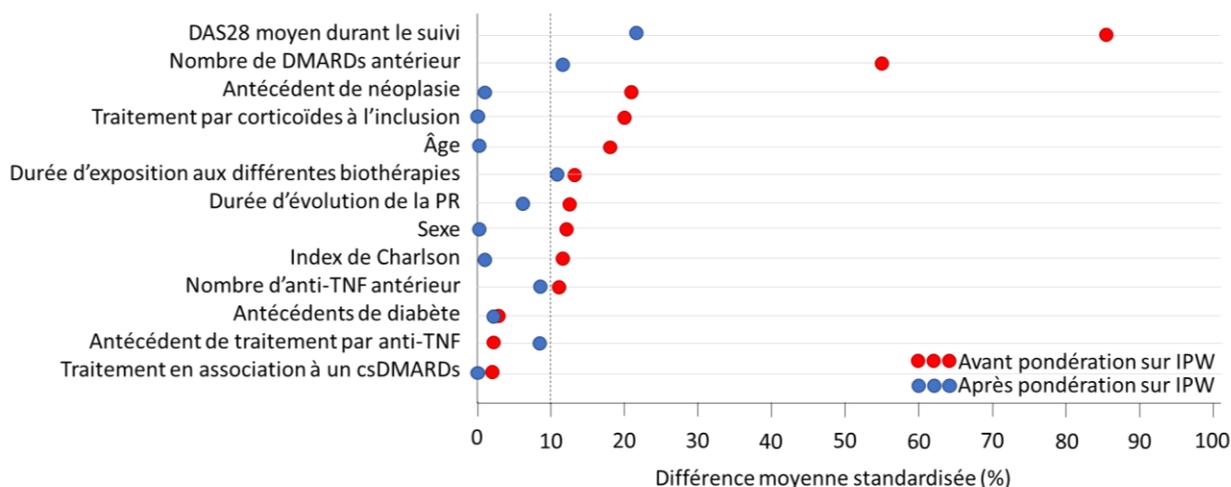


Figure 13 : Balance des variables après pondération sur l'inverse de score de propension (IPW)

III-D-2-b) Risque selon le traitement de fond sur cohorte pondérée sur score de propension

En raison du nombre de données manquantes et de la possibilité de pondérer les patients uniquement lorsque l'ensemble des variables incluses dans le score de propension étaient disponibles, nous avons inclus moins d'événements indésirables dans l'analyse pondérée sur le score de propension que dans l'analyse des données brutes (tableau 34) : seules 19 diverticulites (vs 21) dans le registre REGATE, 9 (vs 10) dans le registre AIR-PR, et 9 (vs 10) dans le registre ORA ont ainsi pu être analysées. Concernant les autres événements (perforations digestives quelle que soit la cause), tous les événements ont pu être analysés dans la cohorte pondérée sur le score de propension.

Tableau 34 : nombre d'événements indésirables (EI) pris en compte dans la cohorte pondérée sur score de propension

Événement Indésirable	Registre (n)			
	REGATE (1118)	AIR-PR (1711)	ORA (810)	ALL (3639)
Diverticulite	19	9	9	37
Perforation digestive, toutes causes	9	8	2	19
Perforation digestive sur diverticulite	6	3	2	11
Perforation digestive sur étiologie autre que diverticulite	3	5	0	8

Néanmoins, l'analyse brute (=cohorte non pondérée par le score de propension) du risque d'EI uniquement chez les patients chez qui le score de propension était calculable, était comparable à l'analyse brute du risque d'EI dans la cohorte totale (tableau 35) : ainsi, on retrouvait **un surrisque de diverticulite chez les patients traités par TCZ en comparaison aux autres biothérapies**

(RTX & ABA) (REGATE vs AIR-PR & ORA poolés : OR = 2,4 [1,3-4,6] ; p=0,006), **et chez les patients traités par TCZ en comparaison aux patients traités par RTX** (REGATE vs AIR-PR ; OR = 23,3 [1,5-7,2] ; p=0,002). Nous ne retrouvons pas de surrisque de diverticulite chez les patients traités par TCZ en comparaison aux patients traités par ABA, ni de surrisque de perforation digestive quelle que soit l'étiologie chez les patients traités par TCZ en comparaison aux autres biothérapies (tableau 35).

Tableau 35 : Risque de survenue d'événements indésirables sous tocilizumab (n=1118) en comparaison au rituximab et à l'abatacept (n=2521) uniquement chez les patients chez qui le score de propension est calculable (mais non pondéré)

	Evénement indésirable : OR (IC95) ; p			
	Diverticulite	Perforation digestive, toutes causes	Perforation digestive sur diverticulite	Perforation digestive sur étiologie autre que diverticulite
REGATE vs AIR-PR & ORA	2,40 [1,26-4,60] ; p=0,006	2,04 [0,83-5,03] ; p=0,11	2,71 [0,83-8,91] ; p=0,09	1,35 [0,32-5,67] ; p=0,68
REGATE vs AIR-PR	3,27 [1,47-7,25] ; p=0,002	1,73 [0,66-4,49] ; p=0,26	3,07 [0,77-12,31] ; p=0,09	0,92 [0,22-3,85] ; p=0,91
REGATE vs ORA	1,54 [0,69-3,42] ; p=0,29	3,23 [0,71-15,21] ; p=0,11	2,18 [0,44-10,83] ; p=0,33	NA
AIR-PR vs ORA	0,47 [0,19-1,19] ; p=0,11	0,71 [0,12-4,25] ; p=0,71	1,90 [0,40-8,96] ; p=0,41	NA

OR = Odds Ratio ; IC95 = intervalle de confiance à 95%

Dans la cohorte pondérée sur le score de propension, il existait un surrisque de diverticulite (Odds Ratio pondéré sur le score de propension [IC95], pOR = 4,0 [2,6-6,3], p<0,0001), de perforation digestive quelle que soit l'étiologie (3,4 [1,9-6,1], p<0,0001) et de façon plus importante de perforation digestive liée aux diverticulites (4,2 [2,1-8,6], p<0,0001) chez les patients traités par TCZ en comparaison aux patients traités par une autre biothérapie (RTX et ABA poolés) (tableau 35). En revanche, nous n'avons pas mis en évidence de surrisque de perforation digestive liée à une étiologie autre qu'une diverticulite (2,0 [0,7-5,7], p=0,18) chez les patients traités par TCZ en comparaison aux patients traités par une autre biothérapie (RTX et ABA poolés) (tableau 36 et figure 14).

Tableau 36 : Risque de survenue d'événements indésirables par registre pondéré sur score de propension

	Evénement indésirable : pOR (IC95) ; p			
	Diverticulite	Perforation digestive, toutes causes	Perforation digestive sur diverticulite	Perforation digestive sur étiologie autre
REGATE vs AIR-PR & ORA	4,04 [2,60-6,28] ; p<0,0001	3,42 [1,91-6,12] ; p<0,0001	4,20 [2,06-8,57] ; p<0,0001	2,04 [0,73-5,74] ; p=0,18
REGATE vs AIR-PR	4,46 [2,61-7,62] ; p<0,0001	2,77 [1,49-5,15] ; p=0,001	3,81 [1,71-8,49] ; p=0,001	1,39 [0,49-3,91] ; p=0,53
REGATE vs ORA	3,37 [1,74-6,55] ; p<0,0001	5,37 [1,45-19,92] ; p=0,01	6,90 [1,88-25,37] ; p=0,004	NA
ORA vs AIR-PR	0,76 [0,34-1,69] ; p=0,50	1,41 [0,32-6,11] ; p=0,65	2,49 [0,62-9,96] ; p=0,20	NA

pOR = Odds Ratio pondéré sur score de propension ; IC95 = intervalle de confiance à 95%

Nous observons des résultats similaires lorsque nous comparons les patients traités par TCZ à ceux uniquement traités par RTX ou ABA (tableau 35) : **quel que soit le traitement de fond comparé, il existe un surrisque de diverticulite (TCZ vs RTX : 4,5 [2,6-7,6], p<0,0001 ; TCZ vs ABA (3,4 [1,7-6,5], p<0,0001), de perforation digestive toutes causes (2,8 [1,5-5,1], p=0,001 ; 5,4 [1,4-19,9], p=0,01), et plus spécifiquement de perforation digestive liée aux diverticulites (3,8 [1,7-8,5], p=0,001 ; 6,9 [1,9-25,4], p = 0,004) mais pas de perforation digestive liée à une autre étiologie (1,4 [0,5-3,9], p=0,53) sous TCZ.**

Par ailleurs, lorsque nous comparons, de façon aléatoire (puisque le score de propension n'était pas fait pour ça) le risque de diverticulite ou de perforation digestive chez les patients traités par RTX en comparaison aux patients traités par ABA, nous ne retrouvons pas de différence statistiquement significative. (tableau 35).

Dans l'analyse pondérée sur le score de propension, nous retrouvons un surrisque de diverticulite, de perforation digestive et plus spécifiquement de perforation digestive liée à une diverticulite sous TCZ en comparaison au RTX et/ou à l'ABA. En revanche, nous n'avons pas mis en évidence de surrisque de perforation digestive liée à une étiologie autre qu'une diverticulite sous TCZ.

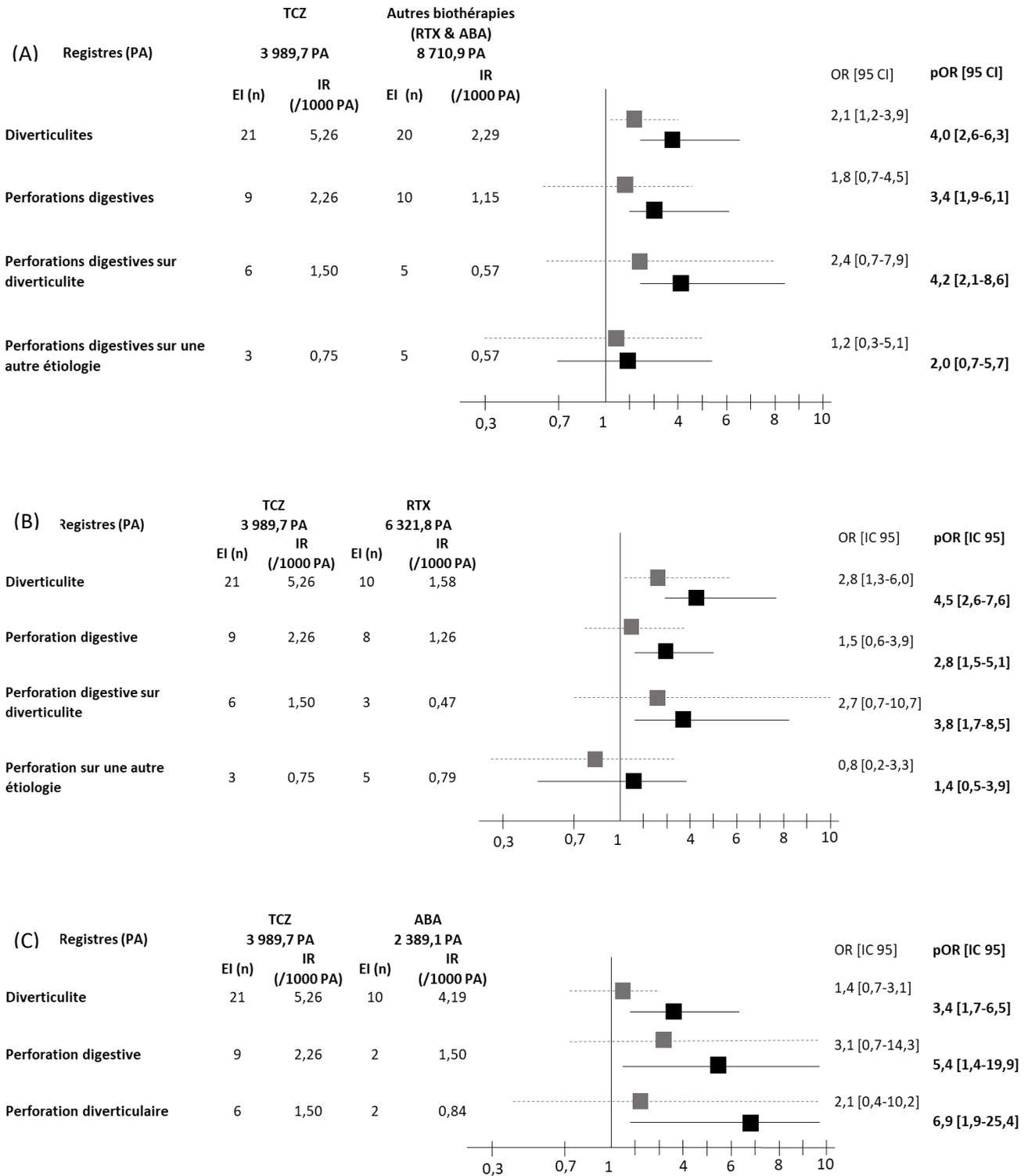


Figure 14 : Représentation graphique : Incidence et risque de diverticulite et de perforation digestive sous TCZ en comparaison aux autres biothérapie (RTX et ABA poolés) (A), au RTX (B), et à l'ABA (C) dans la cohorte globale (OR, en gris) et dans la cohorte pondérée sur score de propension (pOR en noir)

III-E) Caractéristiques cliniques et paracliniques des événements indésirables digestifs

III-E-1) Caractéristiques cliniques et paracliniques des événements indésirables digestifs - Tous les événements digestifs

En raison du faible nombre d'événements indésirables survenus dans les registres, et afin d'augmenter la puissance de notre analyse, nous avons dans un premier temps comparé les caractéristiques cliniques et paracliniques des patients ayant présenté un EI digestif (quel que soit l'EI, i.e. diverticulite ou perforation digestive poolées) traités par TCZ et par une autre biothérapie (tableau 37).

Ainsi, chez les patients traités par TCZ en comparaison aux patients traités par RTX ou ABA, les EI digestifs survenaient plus précocement après la dernière perfusion de biothérapie ($24,5 \pm 18,4$ jours sous TCZ vs $78,1 \pm 51,1$ et $31,3 \pm 30,7$ jours sous RTX et ABA respectivement, ; $p=0,01$), chez des patients avec une activité de la maladie plus faible (DAS28 : $3,1 \pm 1,5$ vs $5,1 \pm 1,7$ et $3,9 \pm 1,1$; $p=0,008$), probablement en raison d'une VS plus basse ($4,9 \pm 5,5$ vs $42,2 \pm 28,6$ et $39 \pm 29,2$ mm/h ; $p<0,0001$).

Nous n'avons pas retrouvé de différence concernant la présence de facteurs de risque de diverticulite ou de perforation digestive (corticothérapie, traitement par AINS, tabagisme, alcoolisme, diabète, antécédent de diverticulose / de diverticulite / ou de perforation digestive, antécédent de MICI / cancer et/ou hémopathie digestive / de chirurgie digestive).

Bien que nous n'ayons pas mis en évidence de différence dans le délai diagnostique des EI digestifs chez les patients traités par TCZ en comparaison aux autres biothérapie (RTX et ABA), la présentation clinique des EI digestifs sous TCZ semblait moins bruyante avec une température moins élevée ($37,5 \pm 1,1$ vs $38,4 \pm 0,8$ et $38,7 \pm 0,6$ °C ; $p=0,04$) et plus inhabituelle puisque 30% présentaient une constipation ou un syndrome sub-occlusif sous TCZ alors qu'aucun ne présentait ce tableau sous RTX ou ABA ($p=0,008$). La présentation paraclinique des EI digestifs sous TCZ semblait également moins bruyante, avec un syndrome inflammatoire moins élevé (hémoglobine : $13,9 \pm 1,8$ vs $7,1 \pm 1,0$ et $11,9 \pm 1,7$ g/dL ; $p=0,01$ – plaquettes : $251\,583 \pm 5\,976$ vs $368\,000 \pm 117\,380$ et $375\,000 \pm 8\,485$ g/dL ; $p=0,04$ – CRP : $31,2 \pm 58,4$ vs $172,5 \pm 99,2$ et $40 \pm 81,8$ mg/L ; $p=0,005$) en comparaison au RTX et à l'ABA. Ceci se traduit également par une plus faible proportion de patients avec une élévation de la CRP dans le groupe TCZ en comparaison au groupe RTX ou ABA (65% des patients traités par TCZ avaient une CRP < 10 mg/L vs 28% des patients traités par RTX ou ABA ; $p=0,005$). En revanche nous n'avons pas mis en évidence de différence concernant la sévérité de l'EI digestif sous TCZ (score de Hinchey ou présentation scanographique).

Tableau 37 : Description clinique et paraclinique des événements indésirables (EI) digestifs (=diverticulites et perforations)

EI digestifs (=diverticulites et perforations)		REGATE (24)	Autres registres (AIR-PR et ORA)		p	ALL (49)
			AIR-PR (15)	ORA (10)		
Délai diagnostique (jours)	- moyenne (DS)	11,67 (10,61)	3,16 (3,87)	18,5 (32,2)	0,25	11,25 (17,71)
	- médiane (min-max)	7,5 (0-33)	1,5 (0-9)	5,5 (2-84)		5,5 (0-84)
	- NR (n%)	12 (50)	9 (60)	4 (40)		25 (51,02)
Traitement de fond au moment de la diverticulite						
1) csDMARDs	n (%)	13 (54,16)	9 (60)	7 (70)	0,57	29 (59,18)
- MTX	n (%)	13 (54,16)	7 (46,67)	6 (60)	1	26 (53,06)
* Dose de MTX (mg/sem.)	- moyenne (DS)	15,38 (3,65)	14,58 (5,10)	12,5 (5)	0,62	14,58 (4,28)
	- médiane (min-max)	15 (10-25)	15 (7,5-20)	15 (5-17,5)		15 (5-25)
	- NR (n%)	0 (0)	1 (6,67)	1 (10)		2 (4,08)
- LEF	n (%)	0 (0)	2 (13,33)	1 (10)	0,23	3 (6,12)
* Dose de LEF (mg/sem.)	- moyenne (DS)	NA	15 (7,07)	20	NA	16,67 (5,77)
	- médiane (min-max)	NA	15 (10-20)	20		20 (10-20)
	- NR (n%)	NA	0 (0)	0 (0)		0 (0)
2) Biothérapie	- moyenne (DS)	7,98 (0,08)	950 (158,1)	750 (204,1)	NA	NA
- Dose de bDMARDs	- médiane (min-max)	8 (8,62-8,1)	1000 (500-1000)	750 (500-1000)		NA
- NR (n%)	1 (4,16)	5 (33,33)	3 (30)	NA		
- Fréquence (semaines)	- moyenne (DS)	4 (0)	29,75 (16,61)	4 (0)	NA	8,90 (12,32)
	- médiane (min-max)	4	24 (2-52)	4		4 (2-52)
	- NR (n%)	0 (0)	7 (46,67)	0 (0)		7 (14,29)
Survenue de l'événement						
- numéro de perfusion	- moyenne (DS)	21,25 (15,87)	3,35 (2,76)	19,9 (15,95)	NA	15,75 (15,46)
	- médiane (min-max)	17 (2-58)	2,5 (1-8)	18 (2-47)		8 (1-58)
	- NR (n%)	0 (0)	1 (6,67)	0 (0)		1 (2,04)
- Délai / dernière perf (jours)	- moyenne (DS)	24,52 (18,41)	78,07 (51,51)	31,3 (30,71)	0,01	41,91 (40,87)
	- médiane (min-max)	20 (1-82)	70 (9-181)	26,5 (0-92)		28 (0-181)
	- NR (n%)	0 (0)	1 (6,67)	0 (0)		1 (2,04)
- Délai / première perf (mois)	- moyenne (DS)	24,63 (17,73)	25,53 (23,76)	25 (24,68)	0,75	24,98 (20,73)
	- médiane (min-max)	25 (2-58)	16 (1-67)	16 (2-73)		18 (1-73)
	- NR (n%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		0 (0)
Facteurs de risque de diverticulite						
- CTC	n (%)	17 (70,83)	9 (60)	7 (70)	0,76	33 (67,35)
* Dose de CTC (mg/j)	- moyenne (DS)	7,26 (5,2)	9,25 (3,01)	7,16 (4,40)	0,15	7,76 (4,53)
	- médiane (min-max)	5 (2-24)	10 (5-15)	10 (1-10)		7,5 (1-24)
	- NR (n%)	0 (0)	1 (6,67)	1 (10)		2 (4,08)
- AINS	n (%)	7 (29,16)	3 (20)	2 (20)	0,52	12 (24,49)
* Score ASAS	- moyenne (DS)	95 (11,18)	83,33 (57,74)	50	0,24	86,11 (33,33)
	- médiane (min-max)	100 (75-100)	50 (50-150)	50		100 (50-150)
	- NR (n%)	2 (8,33)	0 (0)	1 (50)		3 (6,12)
- Tabagisme actif	n (%)	2 (8,33)	2 (13,33)	1 (10)	1	5 (10,20)
- Intoxication alcoolique	NR (n%)	0 (0)	2 (13,33)	0 (0)	0,22	2 (4,08)
	n (%)	0 (0)	2 (13,33)	0 (0)		2 (4,08)
- Diabète	n (%)	1 (4,16)	1 (6,67)	1 (10)	0,61	3 (6,12)
	NR (n%)	0 (0)	2 (13,33)	0 (0)		2 (4,08)
- Dyslipidémie	n (%)	6 (25)	1 (6,67)	1 (10)	0,25	8 (16,33)
	NR (n%)	0 (0)	2 (13,33)	0 (0)		2 (4,08)
- Diverticulose	n (%)	4 (16,66)	0 (0)	2 (20)	0,67	6 (12,24)
	NR (n%)	0 (0)	3 (20)	0 (0)		3 (6,12)

EI digestifs (=diverticulites et perforations)		REGATE (24)	Autres registres (AIR-PR et ORA)		p	ALL (49)
			AIR-PR (15)	ORA (10)		
- Diverticulite	n (%)	1 (4,16)	0 (0)	2 (20)	0,6	3 (6,12)
	NR (n%)	0 (0)	3 (20)	0 (0)		3 (6,12)
- Perforation digestive	n (%)	1 (4,16)	0 (0)	0 (0)	1	1 (2,04)
	NR (n%)	0 (0)	3 (20)	0 (0)		3 (6,12)
- Cancer/hémopathie digestive	n (%)	1 (4,16)	1 (6,67)	0 (0)	1	2 (4,08)
	NR (n%)	0 (0)	3 (20)	0 (0)		3 (6,12)
- MICI	n (%)	0 (0)	1 (6,67)	0 (0)	0,48	1 (2,04)
	NR (n%)	0 (0)	3 (20)	0 (0)		3 (6,12)
- Antécédent chirurgie digestive	n (%)	7 (29,16)	3 (20)	2 (20)	0,74	12 (24,49)
	NR (n%)	1 (4,16)	3 (20)	0 (0)		4 (8,16)
Activité de la maladie (dans les 6 mois précédant l'événement)						
- Délai d'évaluation (jours)	- moyenne (DS)	39,13 (35,21)	62,87 (48,9)	36,5 (29,29)	0,31	45,86 (39,79)
	- médiane (min-max)	24 (1-146)	57 (0-162)	30 (5-92)		32 (0-162)
	- NR (n%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		0 (0)
- EVA	- moyenne (DS)	38,78 (26,47)	52,6 (17,33)	44 (20,38)	0,29	43,78 (23,14)
	- médiane (min-max)	30 (0-80)	50 (20-70)	47,5 (15-70)		49,50 (0-80)
	- NR (n%)	6 (25)	5 (33,33)	2 (20)		13 (26,53)
- NAD	- moyenne (DS)	5 (6,45)	10,55 (9,67)	5,22 (8,7)	0,58	6,66 (8,19)
	- médiane (min-max)	2 (0-26)	9 (0-28)	2 (0-27)		2,5 (0-28)
	- NR (n%)	6 (25)	4 (26,67)	1 (10)		11 (22,45)
- NAG	- moyenne (DS)	3,79 (5,53)	5,64 (7,34)	0,89 (1,76)	0,42	3,64 (5,68)
	- médiane (min-max)	2 (0-21)	1 (0-18)	0 (0-4)		1 (0-21)
	- NR (n%)	5 (20,83)	4 (26,67)	1 (10)		10 (20,41)
- CRP	- moyenne (DS)	6,53 (15,98)	22,48 (31,51)	27,93 (32,03)	0,13	15,97 (26,25)
	- médiane (min-max)	1 (0-70)	7,5 (0,3-92)	13,9 (4,3-94)		5,3 (0-94)
	- NR (n%)	5 (20,83)	4 (26,67)	1 (10)		10 (20,41)
- VS	- moyenne (DS)	4,87 (5,5)	42,18 (28,56)	39 (29,18)	<0,0001	24,4 (27,58)
	- médiane (min-max)	3 (0-21)	32 (10-85)	27,5 (12-92)		15 (0-92)
	- NR (n%)	8 (33,33)	4 (26,67)	2 (20)		14 (28,57)
- DAS28-VS	- moyenne (DS)	3,09 (1,54)	5,13 (1,73)	3,86 (1,13)	0,008	3,77 (1,70)
	- médiane (min-max)	2,76 (0,84-5,53)	5,62 (2,99-7,32)	3,52 (2,5-5,63)		3,52 (0,84-7,32)
	- NR (n%)	5 (20,83)	6 (40)	2 (20)		13 (26,53)
- DAS28-CRP	- moyenne (DS)	3,35 (1,55)	4,06 (1,87)	3,52 (1,32)	0,38	3,57 (1,58)
	- médiane (min-max)	2,86 (0,96-6,84)	4,15 (1,94-6,75)	2,88 (2,02-5,82)		2,87 (0,96-6,84)
	- NR (n%)	5 (20,83)	6 (40)	3 (30)		14 (28,57)
Description clinique de l'événement						
- Score de Hinchey	- moyenne (DS)	0,74 (1,72)	1,43 (1,27)	0,78 (1,09)	0,45	0,88 (1,05)
	- médiane (min-max)	0 (0-3)	1 (0-3)	0 (0-3)		1 (0-3)
	- NR (n%)	5 (20,83)	8 (53,33)	1 (10)		14 (28,57)
- Fièvre	n (%)	5 (20,83)	4 (26,67)	4 (40)	0,38	13 (26,53)
	NR (n%)	14 (58,33)	10 (66,67)	4 (40)		28 (57,14)
- Température (°C)	- moyenne (DS)	37,4 (1,10)	38,4 (0,85)	38,73 (0,601)	0,04	37,99 (1,08)
	- médiane (min-max)	37,55 (36-38,5)	38,4 (37,8-39)	38,75 (38-39,4)		38,25 (36-39,4)

EI digestifs (=diverticulites et perforations)		REGATE (24)	Autres registres (AIR-PR et ORA)		p	ALL (49)
			AIR-PR (15)	ORA (10)		
	- NR (n%)	18 (75)	13 (86,67)	6 (60)		37 (75,51)
- Asthénie	n (%)	1 (4,16)	0 (0)	0 (0)	1	2 (4,08)
	NR (n%)	5 (20,83)	8 (53,33)	1 (10)		14 (28,57)
- Douleurs abdominales	n (%)	19 (79,16)	6 (40)	9 (90)	0,21	34 (69,39)
	NR (n%)	5 (20,83)	7 (46,67)	1 (10)		13 (26,53)
- Défense	n (%)	4 (25)	1 (6,67)	0 (0)	0,34	5 (10,20)
	NR (n%)	5 (20,83)	7 (46,67)	1 (10)		13 (26,53)
- Vomissement	n (%)	1 (4,16)	1 (6,67)	1 (10)	0,59	3 (6,12)
	NR (n%)	5 (20,83)	7 (46,67)	1 (10)		13 (26,53)
- Diarrhées	n (%)	2 (8,33)	1 (6,67)	2 (20)	0,65	5 (10,20)
	NR (n%)	5 (20,83)	7 (46,67)	1 (10)		13 (26,53)
- Constipation et syndrome occlusif	n (%)	7 (29,16)	0 (0)	0 (0)	0,008	7 (14,29)
	NR (n%)	5 (20,83)	7 (46,67)	1 (10)		13 (26,53)
- Etat de choc	n (%)	0 (0)	1 (6,67)	0 (0)	0,47	1 (2,04)
	NR (n%)	5 (20,83)	7 (46,67)	1 (10)		13 (26,53)
Examens complémentaires						
- hémoglobine (g/dL)	- moyenne (DS)	13,86 (1,83)	7,1 (0,98)	11,94 (1,68)	0,01	12,71 (2,67)
	- médiane (min-max)	14 (10,40-16,9)	7,1 (6,4-7,8)	12,2 (9,8-13,8)		13,15 (6,4-16,9)
	- NR (n%)	11 (45,83)	13 (86,67)	5 (50)		29 (59,18)
- leucocytes (g/dL)	- moyenne (DS)	10772 (4687)	13085 (12466)	12323 (2878)	0,74	11264 (4999)
	- médiane (min-max)	10290 (4400-21550)	13085 (4270-21900)	12345 (9600-15000)		10290 (4270-21900)
	- NR (n%)	8 (33,33)	13 (86,67)	6 (60)		27 (55,10)
- PNN (g/dL)	- moyenne (DS)	7637 (5416)	20000	8350 (1899)	0,26	8753 (5628)
	- médiane (min-max)	7439 (1650-19891)	20000	8000 (6650-10400)		8000 (1650-20000)
	- NR (n%)	15 (62,5)	14 (93,33)	7 (70)		36 (73,47)
- Lymphocytes (g/dL)	- moyenne (DS)	1137 (499,2)	3000	1560 (509,1)	0,13	1383 (718,6)
	- médiane (min-max)	1035 (370-1930)	3000	1560 (1200-1920)		1200 (370-3000)
	- NR (n%)	16 (66,66)	14 (93,33)	8 (80)		37 (75,51)
- plaquettes (g/dL)	- moyenne (DS)	251583 (5976)	368000 (117380)	375000 (8485)	0,04	281563 (96038)
	- médiane (min-max)	254000 (125000-415000)	368000 (285000-451000)	375000 (369000-381000)		294000 (125000-451000)
	- NR (n%)	12 (50)	13 (86,67)	8 (100)		33 (24,49)
- crp (mg/L)	- moyenne (DS)	31,24 (58,41)	172,5 (99,18)	40 (31,87)	0,005	52,83 (75,68)
	- médiane (min-max)	2,75 (0-180)	177 (46,8-289)	28,6 (6-90)		15,70 (0-289)
	- NR (n%)	6 (25)	11 (73,33)	3 (30)		20 (40,82)
- urée (mmol/L)	- moyenne (DS)	5,45 (2,63)	8,5 (3,53)	5,2	0,23	5,93 (2,76)
	- médiane (min-max)	4,7 (2,6-10,3)	8,5 (6-11)	5,2		5,3 (2,6-11)
	- NR (n%)	15 (62,5)	13 (86,67)	9 (90)		27 (55,10)
- créatinine (μmol/L)	- moyenne (DS)	61,74 (15,77)	62 (26,87)	65,00 (9,90)	0,80	62,21 (15,41)
	- médiane (min-max)	64 (27-85)	62 (43,81)	65 (58-72)		64 (27-85)
	- NR (n%)	13 (54,16)	13 (86,67)	8 (80)		24 (48,98)
- TDM						
* NR, n (%)		13 (54,16)	8 (53,33)	2 (20)	NA	23 (46,94)

EI digestifs (=diverticulites et perforations)		REGATE (24)	Autres registres (AIR-PR et ORA)		p	ALL (49)
			AIR-PR (15)	ORA (10)		
* Perforé-bouché	n (%)	3 (12,5)	1 (6,67)	0 (0)	0,29	4 (8,16)
* Abscès	n (%)	2 (8,33)	0 (0)	2 (20)	1,00	4 (8,16)
* Péritonite localisée	n (%)	4 (16,66)	1 (6,67)	0 (0)	0,14	5 (10,20)
* Péritonite généralisée	n (%)	2 (8,33)	4 (26,67)	1 (10)	0,41	7 (14,29)
* Pnéumopéritoine libre	n (%)	1 (4,16)	2 (13,33)	0 (0)	1,00	3 (6,12)
* Pnéumopéritoine isolé	n (%)	3 (12,5)	1 (6,67)	1 (10)	0,63	5 (10,20)
Stratégie thérapeutique						
- NR	n (%)	1 (4,16)	3 (20)	0 (0)	NA	4 (8,16)
- TTT med (AB)	n (%)	17 (70,83)	7 (46,67)	9 (90)	1,00	33 (24,49)
* Echec AB	n (%)	1 (4,16)	0 (0)	1 (10)	1,00	2 (4,08)
- TTT chir	n (%)	7 (29,16)	5 (33,33)	1 (10)	1,00	13 (26,53)
* Laparotomie	n (%)	4 (16,67)	4 (26,67)	0 (0)	0,57	8 (16,33)
* Coelioscopie	n (%)	3 (12,5)	1 (6,67)	1 (10)	0,57	5 (10,20)
Evolution						
- guérison	n (%)	19 (79,16)	12 (80)	10 (100)	0,18	41 (83,67)
- récurrence	n (%)	4 (16,67)	0 (0)	0 (0)	0,11	4 (8,16)
- décès	n (%)	1 (4,16)	1 (6,67)	0 (0)	1,00	2 (4,08)
- NR	n (%)	0 (0)	2 (13,33)	0 (0)	NA	2 (4,08)
Modification du traitement de fond (= de la biothérapie)						
- Aucun	n (%)	4 (16,67)	5 (33,33)	7 (70)	0,004	16 (32,65)
- Arrêt définitif	n (%)	17 (70,83)	6 (40)	1 (10)	0,03	24 (48,98)
- Arrêt transitoire	n (%)	3 (12,5)	0 (0)	0 (0)	0,25	3 (6,12)
- NR	n (%)	0 (0)	4 (26,67)	2 (20)	NA	6 (12,24)

- Aucun événement ne s'est manifesté par une douleur thoracique, une masse abdominale, une distension abdominale

NR = donnée manquante ; NA = non adapté ; csDMARDs = conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs ; MTX = méthotrexate ; LEF = léflunomide ; bDMARDs = biologic DMARDs ; CTC = corticoïdes ; AINS = anti-inflammatoire non stéroïdien ; ASAS = Assessment of Spondyloarthritis International Society ; MICI = maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ; EVA = échelle visuelle analogique ; NAD = nombre d'articulations douloureuses ; NAG = nombre d'articulations gonflées ; CRP = protéine C réactive ; VS = vitesse de sédimentation ; PNN = polynucléaire neutrophiles ; TDM = tomodensitométrie ; TTT med = traitement médical ; AB = antibiotique ; TTT chir = traitement chirurgical

La prise en charge médicale ou chirurgicale de ces EI digestifs ne semblait pas non plus différer chez les patients traités par TCZ ou par RTX ou ABA.

Enfin concernant l'évolution de ces EI digestifs, **la récurrence semblait survenir plus fréquemment sous TCZ (16,6% vs 0%, p=0,11) et conduisait plus fréquemment à l'arrêt définitif du TCZ (70,3% vs 40% d'arrêt du RTX et 10% d'arrêt de l'ABA, p=0,03).**

Lorsqu'on comparait les diverticulites non perforées et les diverticulites perforées (tableau 38), les diverticulites perforées survenaient plus précocement après l'introduction du traitement biologique (numéro de perfusion = $8,4 \pm 12,9$ vs $20 \pm 15,7$; $p=0,02$ – délai par rapport à la première perfusion = $14,4 \pm 0,4$ vs $27,8 \pm 19,7$ mois ; $p=0,02$), chez des patients avec des doses de corticoïdes semblant plus élevées ($8,5 \pm 3,2$ vs $7,5 \pm 5,2$ mg/j, $p=0,06$) et semblant moins actifs sur le plan de la PR (DAS28 = $2,8 \pm 1,9$ vs $3,8 \pm 1,3$; $p=0,09$). De façon attendue, les diverticulites perforées étaient plus sévères avec un score de Hinchey en moyenne de $2,2 \pm 0,7$ et 45 % des patients présentant un stade de Hinchey 2 et 36% un stade de Hinchey 3 et 45% des patients qui présentaient un pneumopéritoine isolé. Le traitement médical était plus fréquemment mis en échec dans le traitement des diverticulites perforées, et 42% ont eu recours à un traitement chirurgical. Enfin, les diverticulites non perforées conduisaient plus fréquemment à aucune modification du traitement de fond biologique (43% vs 9% ; $p=0,01$).

Tableau 38 : Comparaison des diverticulites perforées et des diverticulites non perforées

		Diverticulite non perforée (30)	Diverticulite perforée (11)	p
Délai diagnostique (jours)	- moyenne (DS)	11 (9,80)	17,33 (26,46)	0,79
	- médiane (min-max)	7 (4-33)	7 (0-84)	
	- NR (n%)	21 (70)	2 (18,18)	
Traitement de fond au moment de la diverticulite				
- csDMARDs	n (%)	18 (60)	6 (54,5)	1,00
1) Méthotrexate	n (%)	16 (53,33)	6 (54,5)	1,00
	- moyenne (DS)	13,75 (5,17)	15,42 (2,46)	0,41
Dose (mg/sem.)	- médiane (min-max)	15 (5-25)	15 (12,5-20)	
	- NR (n%)	0 (0)	0 (0)	
2) Léflunomide	n (%)	2 (6,67)	0 (0)	1,00
	- moyenne (DS)	15 (7,07)	NA	NA
Dose (mg/sem.)	- médiane (min-max)	15 (10-20)	NA	
	- NR (n%)	0 (0)	NA	
Survenue de l'événement				
- numéro de perfusion	- moyenne (DS)	19,93 (15,72)	8,45 (12,88)	0,02
	- médiane (min-max)	15 (1-58)	6 (1-46)	
	- NR (n%)	1 (3,33)	0 (0)	
- Délai par rapport à la dernière perfusion (jours)	- moyenne (DS)	40,57 (44,04)	46,27 (36,62)	0,41
	- médiane (min-max)	28 (0-181)	33 (1-104)	
	- NR (n%)	2 (6,67)	0 (0)	
- Délai par rapport à la première perfusion (mois)	- moyenne (DS)	27,80 (19,73)	14,45 (0,40)	0,02
	- médiane (min-max)	27 (2-73)	8 (1-57)	
	- NR (n%)	0 (0)	0 (0)	
Facteurs de risque de diverticulite				
- Corticothérapie	n (%)	17 (56,67)	9 (81,8)	0,17
Dose (mg/j)	- moyenne (DS)	7,53 (5,24)	8,5 (3,24)	0,06
	- médiane (min-max)	6,5 (1-24)	10 (2,5-12,5)	
	- NR (n%)	1 (3,33)	1 (12,5)	
- AINS	n (%)	6 (20,6)	5 (45,5)	0,13

		Diverticulite non perforée (30)	Diverticulite perforée (11)	p
Score ASAS	- moyenne (DS)	85 (41,83)	83,33 (28,87)	0,34
	- médiane (min-max)	75 (50-150)	100 (50-100)	
	- NR (n%)	1 (3,33)	2 (40)	
- Tabagisme actif	n (%)	3 (10)	2 (18,2)	0,59
	NR (n%)	1 (3,33)	1 (9,1)	
- Intoxication alcoolique	n (%)	1 (3,33)	1 (9,1)	0,45
	NR (n%)	2 (6,66)	1 (9,1)	
- Diabète	n (%)	2 (6,66)	1 (9,1)	1,00
	NR (n%)	1 (3,33)	1 (9,1)	
- Dyslipidémie	n (%)	4 (13,33)	2 (18,2)	0,64
	NR (n%)	1 (3,33)	1 (9,1)	
- Diverticulose	n (%)	4 (13,33)	2 (18,2)	0,64
	NR (n%)	2 (6,67)	1 (9,1)	
- Diverticulite	n (%)	2 (6,67)	1 (9,1)	1,00
	NR (n%)	2 (6,67)	1 (9,1)	
- Perforation digestive	n (%)	0 (0)	1 (9,1)	0,26
	NR (n%)	2 (6,67)	1 (9,1)	
- Cancer/hémopathie digestive	n (%)	1 (3,33)	0 (0)	1,00
	NR (n%)	2 (6,67)	1 (9,1)	
- MICI	n (%)	1 (3,33)	0 (0)	1,00
	NR (n%)	2 (6,67)	1 (9,1)	
- Antécédent chirurgie digestive	n (%)	8 (26,67)	1 (9,1)	0,39
	NR (n%)	3 (10)	1 (9,1)	
Activité de la maladie (dans les 6 mois précédant l'événement)				
- Délai d'évaluation (jours)	- moyenne (DS)	48,23 (42,49)	46,36 (33,28)	0,99
	- médiane (min-max)	31 (5-162)	42 (11-92)	
	- NR (n%)	0 (0)	0 (0)	
- EVA	- moyenne (DS)	44,42 (22,16)	40 (25,30)	0,87
	- médiane (min-max)	42,5 (10-80)	50 (0-70)	
	- NR (n%)	6 (20)	5 (45,45)	
- NAD	- moyenne (DS)	5,29 (6,63)	8,75 (11,83)	0,69
	- médiane (min-max)	2 (0-26)	2,5 (0-28)	
	- NR (n%)	6 (20)	3 (27,27)	
- NAG	- moyenne (DS)	3,46 (5,51)	2,89 (5,84)	0,71
	- médiane (min-max)	1 (0-21)	0 (0-18)	
	- NR (n%)	6 (20)	2 (18,18)	
- CRP	- moyenne (DS)	18,98 (28,87)	5,87 (6,54)	0,45
	- médiane (min-max)	5 (0-94)	3 (0-16,6)	
	- NR (n%)	7 (23,33)	2 (18,18)	
- VS	- moyenne (DS)	23,68 (25,96)	12 (13,61)	0,20
	- médiane (min-max)	15,5 (1-92)	7 (0-34)	
	- NR (n%)	8 (26,67)	3 (27,27)	
- DAS28-VS	- moyenne (DS)	3,84 (1,28)	2,80 (1,86)	0,09
	- médiane (min-max)	3,53 (2,02-6,69)	2,31 (0,84-5,63)	
	- NR (n%)	7 (23,33)	3 (27,27)	
- DAS28-CRP	- moyenne (DS)	3,70 (1,42)	2,88 (1,48)	0,12
	- médiane (min-max)	3,49 (1,94-6,84)	2,31 (1,83-5,82)	
	- NR (n%)	8 (26,67)	5 (45,45)	
Description de l'événement				
- Score de Hinchey	- moyenne (DS)	0,29 (0,46)	2,18 (0,75)	<0,0001
	- médiane (min-max)	0 (0-1)	2 (1-3)	
	- NR (n%)	6 (20)	0 (0)	

		Diverticulite non perforée (30)	Diverticulite perforée (11)	p
Hinchey 0	n (%)	17 (56,67)	0 (0)	0,0001
Hinchey 1	n (%)	7 (23,33)	2 (18,2)	0,68
Hinchey 2	n (%)	0 (0)	5 (45,5)	0,001
Hinchey 3	n (%)	0 (0)	4 (36,4)	0,006
Fièvre	n (%)	6 (20)	4 (36,4)	1,00
	NR (n%)	19 (63,33)	4 (36,4)	
- Asthénie	n (%)	1 (3,33)	0 (0)	1,00
	NR (n%)	10 (33,33)	1 (9,1)	
- Douleurs abdominales	n (%)	20 (66,67)	9 (81,8)	0,33
	NR (n%)	10 (33,33)	1 (9,1)	
- Défense	n (%)	4 (13,33)	0 (0)	0,27
	NR (n%)	10 (33,33)	1 (9,1)	
- Vomissement	n (%)	1 (3,33)	0 (0)	1,00
	NR (n%)	10 (33,33)	1 (9,1)	
- Diarrhées	n (%)	4 (13,33)	0 (0)	0,27
	NR (n%)	10 (33,33)	1 (9,1)	
- Constipation et syndrome occlusif	n (%)	4 (13,33)	3 (27,3)	0,66
	NR (n%)	10 (33,33)	1 (9,1)	
Examens complémentaires				
	- moyenne (DS)	13,03 (2,22)	14,14 (0,93)	
- hémoglobine (g/dL)	- médiane (min-max)	12,40 (9,8-16,9)	14 (13,2-15,7)	0,22
	- NR (n%)	20 (66,67)	6 (54,54)	
	- moyenne (DS)	11155 (4331)	12010 (5398à	
- leucocytes (g/dL)	- médiane (min-max)	10280 (4800-21550)	13760 (4400-17740)	0,58
	- NR (n%)	19 (63,33)	5 (45,45)	
	- moyenne (DS)	8590 (5512)	5608 (4434)	
- PNN (g/dL)	- médiane (min-max)	8000 (2669-19891)	4774 (1650-10400)	0,67
	- NR (n%)	23 (76,67)	8 (72,73)	
	- moyenne (DS)	1286 (428,5)	1410 (736,1)	
- Lymphocytes (g/dL)	- médiane (min-max)	1150 (830-1920)	1410 (889-1930)	0,85
	- NR (n%)	24 (80)	9 (81,82)	
	- moyenne (DS)	256667 (115911)	259600 (91863)	
- plaquettes (g/dL)	- médiane (min-max)	214500 (149000-415000)	253000 (125000-369000)	0,93
	- NR (n%)	24 (80)	6 (54,54)	
	- moyenne (DS)	39,59 (51,89)	61,48 (103,1)	
- crp (mg/L)	- médiane (min-max)	11,80 (0-167)	9,7 (0-289)	0,66
	- NR (n%)	16 (53,33)	2 (18,18)	
	- moyenne (DS)	4,5 (1,52)	4,23 (0,94à	
- urée (mmol/L)	- médiane (min-max)	4,7 (2,6-6,0)	4,35 (3,02-5,20)	0,77
	- NR (n%)	26 (86,67)	7 (63,64)	
	- moyenne (DS)	66 (9,94)	57,53 (5,70)	
- créatinine (µmol/L)	- médiane (min-max)	64 (53-82)	58 (50,10-64)	0,16
	- NR (n%)	24 (80)	7 (63,64)	
- TDM				
* NR, n (%)		22 (73,33)	1 (9,1)	NA
* Perforé-bouché	n (%)	0 (0)	3 (27,3)	0,22
* Abscès	n (%)	0 (0)	3 (27,3)	0,22
* Péritonite localisée	n (%)	0 (0)	2 (18,2)	0,47
* Péritonite généralisée	n (%)	0 (0)	3 (27,3)	0,22
* Pneumopéritoine libre	n (%)	0 (0)	1 (9,1)	1,00
* Pneumopéritoine isolé	n (%)	0 (0)	5 (45,5)	0,04
Stratégie thérapeutique				
- NR	n (%)	3 (10)	0 (0)	NA

		Diverticulite non perforée (30)	Diverticulite perforée (11)	p
- TTT med (=AB)	n (%)	25 (83,33)	6 (54,5)	0,01
* Echec du TTT med	n (%)	0 (0)	2 (18,2)	0,03
- TTT chir	n (%)	2 (6,67)	5 (42,5)	0,01
* Laparotomie	n (%)	0 (0)	3 (27,3)	1,00
* Coelioscopie	n (%)	1 (3,33)	4 (36,4)	
Evolution				
- guérison sans récurrence	n (%)	27 (90)	9 (81,8)	0,18
- récurrence	n (%)	1 (3,33)	2 (18,2)	0,18
- décès	n (%)	0 (0)	0 (0)	NA
- NR	n (%)	2 (6,67)	0 (0)	
Modification du traitement de fond				
- Aucun	n (%)	13 (43,33)	1 (9,1)	0,05
- Arrêt définitif	n (%)	12 (40)	7 (63,7)	0,13
- Arrêt transitoire	n (%)	1 (3,33)	2 (18,2)	0,18
- NR	n (%)	4 (13,33)	1 (9,1)	

NR = donnée manquante ; NA = non adapté ; csDMARDS = Conventional Synthetic disease modifying antirheumatic drugs ; MTX = méthotrexate ; LEF = léflunomide ; bDMARDs = biologic DMARDs ; CTC = corticoïdes ; AINS = anti-inflammatoire non stéroïdien ; ASAS = Assessment of Spondyloarthritis International Society ; MICI = maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ; EVA = échelle visuelle analogique ; NAD = nombre d'articulations douloureuses ; NAG = nombre d'articulation gonflées ; CRP = protéine C réactive ; VS = vitesse de sédimentation ; PNN = polynucléaire neutrophiles ; TDM = tomodensitométrie ; TTT med = traitement médical ; AB = antibiotique ; TTT chir = traitement chirurgical

Lorsqu'on comparait les perforations digestives liées à une diverticulite et les perforations digestives liées à une autre étiologie (tableau 39), nous n'avons pas mis en évidence de différence dans le délai diagnostique ou de survenue, ni dans la présentation clinique. En revanche, les perforations digestives sur autres étiologies semblaient survenir chez des patients avec une activité de la PR plus élevée (DAS28 = 5,0 ± 2,5 vs 2,8 ± 1,9 ; p=0,09). D'autre part, ces perforations digestives se présentaient avec une hémoglobine plus basse (10,6 ± 3,7 vs 14,1 ± 0,9 g/dL ; p=0,09) et une urée plus élevée (9,1 ± 2,2 vs 4,2 ± 0,9 ; p=0,03). La présence d'un pneumopéritoine isolé était associée au perforation diverticulaire (45% vs 0% ; p=0,04). Enfin, la prise en charge des perforations digestives sur une étiologie autre qu'une diverticulite conduisait plus fréquemment à la réalisation d'un traitement chirurgical par laparotomie en comparaison aux perforations digestives diverticulaires (62% vs 27% ; p=0,08). Ces perforations sur autre étiologies semblaient donc plus sévères, bien que nous n'ayons pas mis en évidence de différence statistiquement significative, avec la survenue de 2 décès (sur 8 perforations) dans ce groupe de patients, vs aucun décès chez les patients ayant présenté une perforation diverticulaire (p=0,16).

Tableau 39 : Comparaison des perforations digestives secondaires à une diverticulite et des perforations digestives secondaires à une autre étiologie

		Perforation sur diverticulite (11)	Perforation sur autres étiologies (8)	p
Délai diagnostique (jours)	- moyenne (DS)	17,33 (26,46)	2,5 (3,08)	0,17
	- médiane (min-max)	7 (0-84)	1,5 (0-8)	
	- NR (n%)	2 (18,18)	2 (25)	
Traitement de fond au moment de la diverticulite				
- csDMARDs	n (%)	6 (54,5)	5 (62,5)	1,00
• MTX	n (%)	6 (54,5)	4 (50)	1,00
Dose (mg/sem.)	- moyenne (DS)	15,42 (2,46)	16,25 (2,5)	0,59
	- médiane (min-max)	15 (12,5-20)	15 (15-20)	
	- NR (n%)	0 (0)	0 (0)	
• LEF	n (%)	0 (0)	1 (12,5)	0,42
Dose (mg/sem.)	- moyenne (DS)	NA	20	NA
	- médiane (min-max)	NA	20	
	- NR (n%)	NA	0 (0)	
Survenue de l'événement				
- numéro de perfusion	- moyenne (DS)	8,45 (12,88)	10,63 (13,87)	0,87
	- médiane (min-max)	6 (1-46)	5,5 (1-42)	
	- NR (n%)	0 (0)	0 (0)	
- Délai par rapport à la dernière perfusion (jours)	- moyenne (DS)	46,27 (36,62)	40,63 (39,23)	0,71
	- médiane (min-max)	33 (1-104)	22 (9-128)	
	- NR (n%)	0 (0)	0 (0)	
- Délai par rapport à la première perfusion (mois)	- moyenne (DS)	14,45 (0,40)	28,88 (24,53)	0,21
	- médiane (min-max)	8 (1-57)	26 (1-67)	
	- NR (n%)	0 (0)	0 (0)	
Facteurs de risque de diverticulite				
- Corticothérapie	n (%)	9 (81,8)	7 (87,5)	1,00
Dose (mg/j)	- moyenne (DS)	8,5 (3,24)	7,43 (4,58)	0,86
	- médiane (min-max)	10 (2,5-12,5)	7 (2-15)	
	- NR (n%)	1 (12,5)	0 (0)	
- AINS	n (%)	5 (45,5)	1 (12,5)	0,17
Score ASAS	- moyenne (DS)	83,33 (28,87)	100	0,40
	- médiane (min-max)	100 (50-100)	100	
	- NR (n%)	2 (40)	0 (0)	
- Tabagisme actif	n (%)	2 (18,2)	0 (0)	0,48
	NR (n%)	1 (9,1)	0 (0)	
	n (%)	1 (9,1)	0 (0)	
- Intoxication alcoolique	NR (n%)	1 (9,1)	0 (0)	1,00
	n (%)	1 (9,1)	0 (0)	
	NR (n%)	1 (9,1)	0 (0)	
- Diabète	n (%)	1 (9,1)	0 (0)	1,00
	NR (n%)	1 (9,1)	0 (0)	
	n (%)	2 (18,2)	2 (25)	
- Dyslipidémie	NR (n%)	1 (9,1)	0 (0)	1,00
	n (%)	2 (18,2)	0 (0)	
	NR (n%)	1 (9,1)	0 (0)	
- Diverticulose	n (%)	2 (18,2)	0 (0)	0,48
	NR (n%)	1 (9,1)	0 (0)	
	n (%)	1 (9,1)	0 (0)	
- Diverticulite	n (%)	1 (9,1)	0 (0)	1,00
	NR (n%)	1 (9,1)	0 (0)	
	n (%)	1 (9,1)	0 (0)	
- Perforation digestive	n (%)	1 (9,1)	0 (0)	1,00
	NR (n%)	1 (9,1)	0 (0)	
	n (%)	0 (0)	1 (12,5)	
- Cancer/hémopathie digestive	NR (n%)	1 (9,1)	0 (0)	0,44
	n (%)	0 (0)	0 (0)	
	n (%)	0 (0)	0 (0)	
- MICI	n (%)	0 (0)	0 (0)	NA
	NR (n%)	1 (9,1)	0 (0)	

		Perforation sur diverticulite (11)	Perforation sur autres étiologies (8)	p
- Antécédent chirurgie digestive	n (%)	1 (9,1)	3 (37,5)	0,27
	NR (n%)	1 (9,1)	0 (0)	
Activité de la maladie (dans les 6 mois précédant l'événement)				
- Délai d'évaluation (jours)	- moyenne (DS)	46,36 (33,28)	36,25 (40,85)	0,43
	- médiane (min-max)	42 (11-92)	21,50 (0-128)	
	- NR (n%)	0 (0)	0 (0)	
- EVA	- moyenne (DS)	40 (25,30)	45 (28,81)	0,62
	- médiane (min-max)	50 (0-70)	55 (0-70)	
	- NR (n%)	5 (45,45)	2 (25)	
- NAD	- moyenne (DS)	8,75 (11,83)	9,33 (8,62)	0,95
	- médiane (min-max)	2,5 (0-28)	10,5 (0-18)	
	- NR (n%)	3 (27,27)	2 (25)	
- NAG	- moyenne (DS)	2,89 (5,84)	5,5 (6,74)	0,38
	- médiane (min-max)	0 (0-18)	3 (0-17)	
	- NR (n%)	2 (18,18)	2 (25)	
- CRP	- moyenne (DS)	5,87 (6,54)	19,07 (32,41)	0,43
	- médiane (min-max)	3 (0-16,6)	7,5 (0-92)	
	- NR (n%)	2 (18,18)	1 (12,5)	
- VS	- moyenne (DS)	12 (13,61)	47,40 (40,38)	0,13
	- médiane (min-max)	7 (0-34)	64 (3-85)	
	- NR (n%)	3 (27,27)	3 (37,5)	
- DAS28-VS	- moyenne (DS)	2,80 (1,86)	5,03 (2,52)	0,09
	- médiane (min-max)	2,31 (0,84-5,63)	6,13 (1,41-7,32)	
	- NR (n%)	3 (27,27)	3 (37,5)	
- DAS28-CRP	- moyenne (DS)	2,88 (1,48)	3,77 (2,17)	0,83
	- médiane (min-max)	2,31 (1,83-5,82)	4,26 (0,96-6,75)	
	- NR (n%)	5 (45,45)	1 (12,5)	
Description de l'événement				
Fièvre	n (%)	4 (36,4)	3 (37,5)	1,00
	NR (n%)	4 (36,4)	5 (62,5)	
- Douleurs abdominales	n (%)	9 (81,8)	5 (62,5)	1,00
	NR (n%)	1 (9,1)	2 (25)	
- Défense	n (%)	0 (0)	1 (12,5)	0,37
	NR (n%)	1 (9,1)	2 (25)	
- Vomissement	n (%)	0 (0)	2 (25)	0,12
	NR (n%)	1 (9,1)	2 (25)	
- Diarrhées	n (%)	0 (0)	0 (0)	NA
	NR (n%)	1 (9,1)	2 (25)	
- Constipation et syndrome occlusif	n (%)	3 (27,3)	0 (0)	0,25
	NR (n%)	1 (9,1)	2 (25)	
- Distension abdominale	n (%)	0 (0)	1 (12,5)	0,37
	NR (n%)	1 (9,1)	2 (25)	
- Etat de choc	n (%)	0 (0)	1 (12,5)	0,37
	NR (n%)	1 (9,1)	2 (25)	
Examens complémentaires				
- hémoglobine (g/dL)	- moyenne (DS)	14,14 (0,93)	10,62 (3,70)	0,09
	- médiane (min-max)	14 (13,2-15,7)	10,40 (6,4-15,40)	
	- NR (n%)	6 (54,54)	3 (37,5)	
- leucocytes (g/dL)	- moyenne (DS)	12010 (5398)	10608 (6816)	0,54
	- médiane (min-max)	13760 (4400-17740)	10190 (4270-21900)	
	- NR (n%)	5 (45,45)	3 (37,5)	
- PNN (g/dL)	- moyenne (DS)	5608 (4434)	12276 (6760)	0,40

		Perforation sur diverticulite (11)	Perforation sur autres étiologies (8)	p
	- médiane (min-max)	4774 (1650-10400)	9390 (7439-20000)	
	- NR (n%)	8 (72,73)	5 (62,5)	
	- moyenne (DS)	1410 (736,1)	1562 (1332)	1,00
- Lymphocytes (g/dL)	- médiane (min-max)	1410 (889-1930)	1315 (370-3000)	
	- NR (n%)	9 (81,82)	5 (62,5)	
	- moyenne (DS)	259600 (91863)	333400 (66804)	0,34
- plaquettes (g/dL)	- médiane (min-max)	253000 (125000-369000)	313000 (285000-415000)	
	- NR (n%)	6 (54,54)	3 (37,5)	
	- moyenne (DS)	61,48 (103,1)	70,77 (83,92)	0,63
- crp (mg/L)	- médiane (min-max)	9,7 (0-289)	31,30 (0-184)	
	- NR (n%)	2 (18,18)	2 (25)	
	- moyenne (DS)	4,23 (0,94)	9,07 (2,21)	0,03
- urée (mmol/L)	- médiane (min-max)	4,35 (3,02-5,20)	9,65 (6-11)	
	- NR (n%)	7 (63,64)	4 (50)	
	- moyenne (DS)	57,53 (5,70)	61,40 (25,27)	0,71
- créatinine (µmol/L)	- médiane (min-max)	58 (50,10-64)	71 (27-85)	
	- NR (n%)	7 (63,64)	3 (37,5)	
- TDM				
* NR, n (%)		1 (9,1)	0 (0)	NA
* Perforé-bouché	n (%)	3 (27,3)	1 (12,5)	0,58
* Abscess	n (%)	3 (27,3)	1 (12,5)	0,58
* Péritonite localisée	n (%)	2 (18,2)	3 (37,5)	0,61
* Péritonite généralisée	n (%)	3 (27,3)	4 (50)	0,63
* Pneumopéritoine libre	n (%)	1 (9,1)	2 (25)	0,56
* Pneumopéritoine isolé	n (%)	5 (45,5)	0 (0)	0,04
Stratégie thérapeutique				
	- NR	n (%)	0 (0)	1 (12,5)
	- TTT med (=AB)	n (%)	6 (54,5)	2 (25)
	* Echec du TTT med	n (%)	2 (18,2)	0 (0)
	- TTT chir	n (%)	5 (42,5)	5 (62,5)
	• Laparotomie	n (%)	3 (27,3)	5 (62,5)
	• Coelioscopie	n (%)	4 (36,4)	0 (0)
Evolution				
	- guérison sans récurrence	n (%)	9 (81,8)	5 (62,5)
	- récurrence	n (%)	2 (18,2)	1 (12,5)
	- décès	n (%)	0 (0)	2 (25)
	- NR	n (%)	0 (0)	0 (0)
Modification du traitement de fond				
	- Aucun	n (%)	1 (9,1)	2 (25)
	- Arrêt définitif	n (%)	7 (63,7)	4 (50)
	- Arrêt transitoire	n (%)	2 (18,2)	0 (0)
	- NR	n (%)	1 (9,1)	0 (0)

NR = donnée manquante ; NA = non adapté ; csDMARDs = Conventional Synthetic Disease modifying antirheumatic drugs ; MTX = méthotrexate ; LEF = léflunomide ; bDMARDs = biologic DMARDs ; CTC = corticoïdes ; AINS = anti-inflammatoire non stéroïdien ; ASAS = Assessment of Spondyloarthritis International Society ; MICI = maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ; EVA = échelle visuelle analogique ; NAD = nombre d'articulations douloureuses ; NAG = nombre d'articulation gonflées ; CRP = protéine C réactive ; VS = vitesse de sédimentation ; PNN = polynucléaire neutrophiles ; TDM = tomodynamométrie ; TTT med = traitement médical ; AB = antibiotique ; TTT chir = traitement chirurgical

L'ensemble des EI digestifs (diverticulites et perforations) survenaient plus précocement après la dernière perfusion avec une présentation clinique et paraclinique moins bruyante (moins de fièvre et de syndrome inflammatoire) et plus atypique (tableau de sub-occlusion) sous TCZ en comparaison aux autres biothérapie (RTX et ABA).

Les diverticulites perforées survenaient plus précocement après l'initiation de la biothérapie et chez des patients exposés à des doses plus élevées de corticoïdes en comparaison aux diverticulites non perforées.

Les perforations digestives sur autre étiologie semblaient plus sévères, avec une hémoglobine plus basse et une urée plus élevée, un recours plus fréquent aux laparotomies et liée à la survenue de 2 décès.

III-E-2) Caractéristiques cliniques et paracliniques des événements indésirables digestifs - Diverticulite

Lorsqu'on s'intéresse uniquement aux patients ayant présenté une diverticulite (perforée et non perforée) (tableau 40), en comparaison aux patients traités par RTX ou ABA, les EI digestifs survenaient plus précocement après la dernière perfusion de biothérapie (25,1 ± 19,7 jours sous TCZ vs 92,1 ± 50,9 et 31,3 ± 30,7 jours sous RTX et ABA respectivement, ; p=0,02), chez des patients semblant avoir une activité de la maladie plus faible (DAS28 : 3,2 ± 1,6 vs 4,3 ± 1,5 et 3,9 ± 1,1 ; p=0,06), probablement en raison d'une VS et d'une CRP plus basse sous TCZ (VS : 5,0 ± 5,9 vs 29,4 ± 21,1 et 39 ± 29,2 mm/h ; p<0,0001 – CRP : 6,6 ± 17,3 vs 27,9 ± 32,0 ; p=0,002).

Nous n'avons pas retrouvé de différence concernant la présence de facteurs de risques de diverticulites ou de perforations digestives (corticothérapie, traitement par AINS, tabagisme, alcoolisme, diabète, antécédent de diverticulose / de diverticulite / ou de perforations digestive, antécédent de MICI / cancer et/ou hémopathies digestives / de chirurgie digestives).

La présentation clinique des diverticulites sous TCZ était plus atypique puisque 1/3 se présentaient avec un tableau sub-occlusif vs 0% des patients traités par RTX ou ABA (p=0,007). La présentation paraclinique des EI digestifs sous TCZ semblait également moins bruyante, avec un syndrome inflammatoire moins élevé (hémoglobine : 14,1 ± 1,7 vs 11,9 ± 1,7 g/dL chez les patients traités par ABA ; p =0,04 – CRP : 35,9 ± 63,2 vs 289 et 40 ± 31,8 mg/L ; p=0,04) en comparaison au RTX et à l'ABA. Les diverticulites semblaient se présenter plus fréquemment avec un aspect « perforé-bouché » sous TCZ (14,3%) que sous RTX ou ABA (0%, p=0,06). La prise en charge médicale ou chirurgicale, et l'évolution de ces diverticulites ne semblaient pas différer chez les patients traités par TCZ ou les autres biothérapies. En revanche, la survenue d'une diverticulite sous TCZ conduisait plus fréquemment à l'arrêt définitif du TCZ (71,4% vs 40% d'arrêt du RTX et 10% d'arrêt de l'ABA, p=0,03).

Tableau 40 : Description des patients ayant présenté une diverticulite (perforées et non perforées)

Diverticulite		REGATE (21)	Autres registres (AIR-PR et ORA)		p	ALL (41)
			AIR-PR (10)	ORA (10)		
Délai diagnostique (jours)	- moyenne (DS)	14,22 (11,02)	5,33 (4,73)	18,5 (32,2)	0,35	14,17 (19,63)
	- médiane (min-max)	16 (0-33)	7 (0-9)	5,5 (2-84)		7 (0-84)
	- NR (n%)	12 (57,1)	7 (70)	4 (40)		23 (56)
Traitement de fond au moment de la diverticulite						
- csDMARDs	n (%)	11 (52,4)	6 (60)	7 (70)	0,53	24 (58,54)
• MTX	n (%)	11 (52,4)	5 (50)	6 (60)	1,00	22 (53,7)
Dose (mg/sem.)	- moyenne (DS)	15,45 (4,0)	13,13 (5,54)	12,5 (5)	0,36	13,57 (5,39)
	- médiane (min-max)	15 (10-25)	12,5 (7,5-20)	15 (5-17,5)		15 (10-25)
	- NR (n%)	0 (0)	1 (10)	1 (10)		2 (9,09)
• LEF	n (%)	0 (0)	1 (10)	1 (10)	0,23	2 (4,9)
Dose (mg/sem.)	- moyenne (DS)	NA	10	20	NA	15 (7,01)
	- médiane (min-max)	NA	10	20		15 (10-20)
	- NR (n%)	NA	0 (0)	0 (0)		0 (0)
- Dose de bDMARDs	- moyenne (DS)	7,99 (0,09)	916,7 (204,1)	750 (204,1)	NA	NA
	- médiane (min-max)	8 (7,62-8,1)	1000 (500-1000)	750 (500-1000)		NA
	- NR (n%)	1 (4,8)	4 (40)	3 (30)		NA
- Fréquence d'administration (semaines)	- moyenne (DS)	4 (0)	25,5 (20,49)	4 (0)	NA	NA
	- médiane (min-max)	4 (4-4)	24 (2-52)	4		NA
	- NR (n%)	0 (0)	6 (60)	0 (0)		NA
Survenue de l'événement						
- numéro de perfusion	- moyenne (DS)	21,14 (15,96)	3,11 (2,98)	19,9 (15,95)	NA	NA
	- médiane (min-max)	15 (2-58)	1 (1-8)	18 (2-47)		NA
	- NR (n%)	0 (0)	1 (10)	0 (0)		NA
- Délai par rapport à la dernière perfusion (jours)	- moyenne (DS)	25,15 (19,71)	92,11 (50,92)	31,3 (30,71)	0,02	42,18 (41,69)
	- médiane (min-max)	21 (1-82,0)	84,0 (30-181)	26,5 (0-92)		28 (0-181)
	- NR (n%)	1 (4,8)	1 (10)	0 (0)		2 (4,88)
- Délai par rapport à la première perfusion (mois)	- moyenne (DS)	24,19 (17,83)	23,50 (22,15)	25 (24,68)	0,64	24,22 (20,17)
	- médiane (min-max)	25 (2-58)	17 (1-51)	16 (2-73)		18 (1-73)
	- NR (n%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		0 (0)
Facteurs de risque de diverticulite						
- Corticothérapie	n (%)	14 (66,67)	5 (50)	7 (70)	1,00	26 (63,4)
Dose (mg/j)	- moyenne (DS)	8,11 (5,35)	8 (2,45)	7,16 (4,40)	0,69	7,85 (4,62)
	- médiane (min-max)	6,75 (2,5-24)	8,5 (5-10)	10 (1-10)		7,75 (1-24)
	- NR (n%)	0 (0)	1 (20)	1 (10)		2 (4,88)
- AINS	n (%)	6 (28,57)	3 (30)	2 (20)	1,00	11 (26,8)
Score ASAS	- moyenne (DS)	93,76 (12,5)	83,33 (57,74)	50	0,94	84,38 (35,20)
	- médiane (min-max)	100 (75-100)	50 (50-100)	50		87,50 (50-150)
	- NR (n%)	2 (33,3)	0 (0)	1 (50)		3 (27,3)
- Tabagisme actif	n (%)	2 (9,6)	2 (20)	1 (10)	0,65	5 (12,2)
	NR (n%)	0 (0)	2 (20)	0 (0)		2 (4,9)
- Intoxication alcoolique	n (%)	0 (0)	2 (20)	0 (0)	0,19	2 (4,9)
	NR (n%)	0 (0)	3 (30)	0 (0)		3 (7,3)

Diverticulite		REGATE (21)	Autres registres (AIR-PR et ORA)		p	ALL (41)
			AIR-PR (10)	ORA (10)		
- Diabète	n (%)	1 (4,8)	1 (10)	1 (10)	0,21	3 (7,3)
	NR (n%)	0 (0)	2 (20)	0 (0)		2 (4,9)
- Dyslipidémie	n (%)	4 (19,0)	1 (10)	1 (10)	0,67	6 (14,6)
	NR (n%)	0 (0)	2 (20)	0 (0)		2 (4,9)
- Diverticulose	n (%)	4 (19,0)	0 (0)	2 (20)	0,67	6 (14,6)
	NR (n%)	0 (0)	3 (30)	0 (0)		3 (7,3)
- Diverticulite	n (%)	1 (4,8)	0 (0)	2 (20)	0,58	3 (7,3)
	NR (n%)	0 (0)	3 (30)	0 (0)		3 (7,3)
- Perforation digestive	n (%)	1 (4,8)	0 (0)	0 (0)	1,00	1 (2,4)
	NR (n%)	0 (0)	3 (30)	0 (0)		3 (7,3)
- Cancer/hémopathie digestive	n (%)	0 (0)	1 (10)	0 (0)	0,48	1 (2,4)
	NR (n%)	0 (0)	3 (30)	0 (0)		3 (7,3)
- MICI	n (%)	0 (0)	1 (10)	0 (0)	0,48	1 (2,4)
	NR (n%)	0 (0)	3 (30)	0 (0)		3 (7,3)
- Antécédent chirurgie digestive	n (%)	6 (28,6)	1 (10)	2 (20)	0,46	9 (21,9)
	NR (n%)	1 (4,8)	3 (30)	0 (0)		3 (7,3)
Activité de la maladie (dans les 6 mois précédents l'événement)						
- Délai d'évaluation (jours)	- moyenne (DS)	41,81 (36,93)	71,40 (48,13)	36,5 (29,29)	0,32	47,7 (39,8)
	- médiane (min-max)	28 (1-146)	82 (13-162)	30 (5-92)		32 (1-162)
	- NR (n%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		0 (0)
- EVA	- moyenne (DS)	41,2 (26,07)	48 (17,99)	44 (20,38)	0,67	43,5 (22,4)
	- médiane (min-max)	30 (0-80)	49 (20-70)	47,5 (15-70)		47 (0-80)
	- NR (n%)	6 (28,57)	3 (30)	2 (20)		11 (26,83)
- NAD	- moyenne (DS)	5,67 (6,82)	8,12 (10,44)	5,22 (8,7)	0,61	6,2 (8,2)
	- médiane (min-max)	2 (0-26)	3,5 (0-28)	2 (0-27)		2 (0-28)
	- NR (n%)	6 (28,57)	2 (20)	1 (10)		9 (21,9)
- NAG	- moyenne (DS)	4,25 (5,88)	4,12 (7,16)	0,89 (1,76)	0,09	3,3 (5,5)
	- médiane (min-max)	2 (0-21)	0,5 (0-18)	0 (0-4)		1 (0-21)
	- NR (n%)	5 (23,8)	2 (20)	1 (10)		8 (19,51)
- CRP	- moyenne (DS)	6,63 (17,34)	18,83 (26,93)	27,93 (32,03)	0,002	15,3 (25,2)
	- médiane (min-max)	0,95 (0-70)	5 (0,3-74,5)	13,9 (4,3-94)		4,8 (0-94)
	- NR (n%)	5 (23,8)	3 (30)	1 (10)		9 (21,95)
- VS	- moyenne (DS)	5,0 (5,88)	29,38 (21,06)	39 (29,18)	<0,0001	20,6 (23,7)
	- médiane (min-max)	2,5 (1-21)	25 (10-75)	27,5 (12-92)		13,5 (1-92)
	- NR (n%)	7 (33,33)	2 (20)	2 (20)		11 (26,83)
- DAS28-VS	- moyenne (DS)	3,17 (1,58)	4,31 (1,50)	3,86 (1,13)	0,06	3,6 (1,5)
	- médiane (min-max)	2,76 (0,84-5,53)	3,73 (2,99-6,69)	3,52 (2,5-5,63)		3,5 (0,8-6,7)
	- NR (n%)	4 (19,05)	4 (40)	2 (20)		10 (24,39)
- DAS28-CRP	- moyenne (DS)	3,54 (1,51)	3,47 (1,71)	3,52 (1,32)	0,94	3,5 (1,4)
	- médiane (min-max)	3,05 (1,83-6,84)	2,58 (2,15-6,18)	2,88 (2,02-5,82)		2,9 (1,8-6,8)
	- NR (n%)	5 (23,8)	5 (50)	3 (30)		13 (31,70)
Description de l'événement						
- Score de Hinchey	- moyenne (DS)	0,74 (0,93)	1,43 (1,27)	0,78 (1,09)	0,45	0,89 (1,05)
	- médiane (min-max)	0 (0-3)	1 (0-3)	0 (0-3)		1 (0-3)
	- NR (n%)	2 (9,6)	3 (30)	1 (10)		6 (14,6)
Hinchey 0	n (%)	10 (47,6)	2 (20)	5 (50)	0,74	17 (41,5)
Hinchey 1	n (%)	5 (23,8)	2 (20)	2 (20)	1,00	9 (22,0)

Diverticulite		REGATE (21)	Autres registres (AIR-PR et ORA)		p	ALL (41)
			AIR-PR (10)	ORA (10)		
Hinchey 2	n (%)	3 (14,3)	1 (10)	1 (10)	1,00	5 (12,2)
Hinchey 3	n (%)	1 (4,7)	2 (20)	1 (10)	0,31	4 (9,6)
Fièvre	n (%)	4 (19,0)	2 (20)	4 (40)	0,64	10 (24,4)
	NR (n%)	12 (57,1)	7 (70)	4 (40)		23 (56,1)
- Asthénie	n (%)	1 (4,8)	0 (0)	0 (0)	1,00	1 (2,4)
	NR (n%)	5 (23,8)	6 (70)	1 (10)		12 (29,3)
- Douleurs abdominales	n (%)	16 (76,2)	4 (40)	9 (90)	0,47	29 (70,7)
	NR (n%)	5 (23,8)	5 (50)	1 (10)		11 (26,9)
- Défense	n (%)	4 (19,0)	0 (0)	0 (0)	0,10	4 (9,8)
	NR (n%)	5 (23,8)	5 (50)	1 (10)		11 (26,9)
- Vomissement	n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (10)	0,46	1 (2,4)
	NR (n%)	5 (23,8)	5 (50)	1 (10)		11 (26,9)
- Diarrhées	n (%)	2 (9,6)	0 (0)	2 (20)	1,00	4 (9,8)
	NR (n%)	5 (23,8)	5 (50)	1 (10)		11 (26,9)
- Constipation et syndrome occlusif	n (%)	7 (33,3)	0 (0)	0 (0)	0,007	7 (12,2)
	NR (n%)	5 (23,8)	5 (50)	1 (10)		11 (26,9)
Examens complémentaires						
	- moyenne (DS)	14,13 (1,66)	NR	11,94 (1,68)	0,04	13,4 (1,9)
- hémoglobine (g/dL)	- médiane (min-max)	14 (11,7-16,9)	NR	12,2 (9,8-13,8)		13,8 (9,8-16,9)
	- NR (n%)	11 (52,38)	10 (100)	5 (50)		26 (63,4)
	- moyenne (DS)	11191 (5061)	NR	12323 (2878)	0,77	11457 (4584)
- leucocytes (g/dL)	- médiane (min-max)	11000 (4400-21550)	NR	12345 (9600-15000)		11000 (4400-21550)
	- NR (n%)	8 (38,09)	10 (100)	6 (60)		24 (58,5)
	- moyenne (DS)	7415 (6208)	NR	8350 (1899)	0,52	7696 (5167)
- PNN (g/dL)	- médiane (min-max)	4774 (1650-19891)	NR	8000 (6650-10400)		7325 (1650-19891)
	- NR (n%)	14 (66,67)	10 (100)	7 (70)		31 (75,6)
	- moyenne (DS)	1236 (461,7)	NR	1560 (509,1)	0,43	1317 (460,3)
- Lymphocytes (g/dL)	- médiane (min-max)	1035 (830-1930)	NR	1560 (1200-1920)		1150 (830-1930)
	- NR (n%)	15 (71,43)	10 (100)	8 (80)		33 (80,5)
	- moyenne (DS)	232000 (91803)	NR	375000 (8485)	0,14	258000 (100477)
- plaquettes (g/dL)	- médiane (min-max)	236000 (125000-415000)	NR	375000 (369000-381000)		253000 (125000-415000)
	- NR (n%)	12 (57,14)	10 (100)	8 (100)		30 (73,2)
	- moyenne (DS)	35,90 (63,20)	289	40 (31,87)	0,04	48,15 (74,69)
- crp (mg/L)	- médiane (min-max)	1 (0-180)	289	28,6 (6-90)		9,7 (0-289)
	- NR (n%)	6 (28,57)	9 (90)	3 (30)		18 (43,9)
	- moyenne (DS)	4,25 (1,22)	NR	5,2	0,66	4,4 (1,2)
- urée (mmol/L)	- médiane (min-max)	4 (2,6-6,00)	NR	5,2		4,3 (2,6-6)
	- NR (n%)	14 (66,67)	10 (100)	9 (90)		33 (80,5)
- créatinine (µmol/L)	- moyenne (DS)	62,01 (9,65)	265	65,00 (9,90)	0,30	81,0 (61,6)

Diverticulite		REGATE (21)	Autres registres (AIR-PR et ORA)		p	ALL (41)
			AIR-PR (10)	ORA (10)		
- médiane (min-max)		62,5 (50,10-82,0)	265	65 (58-72)		64 (50,1-265)
- NR (n%)		13 (61,90)	9 (90)	8 (80)		30 (73,2)
- TDM						
* NR, n (%)		13 (61,9)	8 (80)	2 (20)	NA	23 (56,1)
* Perforé-bouché	n (%)	3 (14,3)	0 (0)	0 (0)	0,06	3 (7,3)
* Abcès	n (%)	1 (4,8)	0 (0)	2 (20)	1,00	3 (7,3)
* Péritonite localisée	n (%)	2 (9,5)	0 (0)	0 (0)	0,18	2 (4,9)
* Péritonite généralisée	n (%)	1 (4,8)	1 (10)	1 (10)	0,56	3 (7,3)
* Pneumopéritoine libre	n (%)	0 (0)	1 (10)	0 (0)	1,00	1 (2,4)
* Pneumopéritoine isolé	n (%)	3 (14,3)	1 (10)	1 (10)	0,61	5 (12,2)
Stratégie thérapeutique						
- NR	n (%)	1 (4,8)	2 (20)	0 (0)	NA	3 (7,3)
- TTT med (=AB)	n (%)	16 (76,2)	6 (60)	9 (90)	1,00	31 (75,6)
* Echec TTT med	n (%)	1 (4,8)	0 (0)	1 (10)	1,00	2 (4,9)
- Traitement chirurgical premier	n (%)	4 (19,0)	2 (20)	1 (10)	1,00	7 (17,1)
* Laparotomie	n (%)	2 (9,5)	1 (10)	0 (0)	1,00	4 (9,8)
* Coelioscopie	n (%)	3 (14,3)	1 (10)	1 (10)	1,00	5 (12,2)
Evolution						
- guérison sans récurrence	n (%)	18 (85,7)	7 (70)	10 (100)	0,61	35 (85,4)
- récurrence	n (%)	3 (14,3)	1 (10)	0 (0)	0,61	4 (9,8)
- décès	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,00	0 (0)
- NR	n (%)	0 (0)	2 (20)	0 (0)	NA	2 (4,9)
Modification du traitement de fond						
- Aucun	n (%)	3 (14,3)	4 (40)	7 (70)	0,002	14 (34,1)
- Arrêt définitif	n (%)	15 (71,4)	4 (40)	1 (10)	0,02	20 (48,8)
- Arrêt transitoire	n (%)	3 (14,3)	0 (0)	0 (0)	0,24	3 (7,3)
- NR	n (%)	0 (0)	2 (20)	2 (20)	NA	4 (9,8)

- Aucun événement ne s'est manifesté par une douleur thoracique, une masse abdominale, une distension abdominale, un état de choc.

NR = donné manquante ; NA = non adapté ; csDMARDs = conventional synthetic Disease modifying antirheumatic drugs ; MTX = méthotrexate ; LEF = léflunomide ; bDMARDs = biologic DMARDs ; CTC = corticoïdes ; AINS = anti-inflammatoire non stéroïdien ; ASAS = Assessment of Spondyloarthritis International Society ; MICI = maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ; EVA = échelle visuelle analogique ; NAD = nombre d'articulations douloureuses ; NAG = nombre d'articulation gonflées ; CRP = protéine C réactive ; VS = vitesse de sédimentation ; PNN = polynucléaire neutrophiles ; TDM = tomodensitométrie ; TTT med = traitement médical ; AB = antibiotique ; TTT chir = traitement chirurgical

Les diverticulites survenaient plus précocement après la dernière perfusion avec une présentation clinique et paraclinique moins bruyante (moins de syndrome inflammatoire) et plus atypique (tableau de sub-occlusion) sous TCZ en comparaison aux autres biothérapies (RTX et ABA).

Lorsqu'on s'intéresse uniquement aux patients ayant présenté une perforation digestive (quel que soit l'étiologie) (tableau 41), en comparaison aux patients traités par RTX ou ABA, les perforations digestives survenaient plus précocement après la dernière perfusion de biothérapie ($19,9 \pm 12$ jours sous TCZ vs $60,6 \pm 41,9$ et $85 \pm 9,9$ jours sous RTX et ABA respectivement, ; $p=0,01$). Les perforations digestives sous TCZ survenaient chez des patients avec des doses de corticoïdes plus faibles ($5,4 \pm 3,7$ vs $10,3 \pm 2,6$ et 10 mg/j sous RTX et ABA respectivement, $p=0,03$), mais 55,6% d'entre eux étaient traités par AINS (score ASA = 100 chez tous les malades) vs 12,5% des patients sous RTX (score ASAS = 50) et aucun sous ABA ($p=0,05$).

Ces perforations survenaient chez des patients moins actifs sur le plan de la PR sous TCZ (DAS28 = $2,3 \pm 1,5$ vs $5,9 \pm 1,9$ et $5,6$; $p=0,007$), mais ceci ne semblait pas uniquement lié au fait que l'inflammation soit plus basse sous TCZ (VS : $2,7 \pm 1,7$ vs $54,2 \pm 32,2$ et $23 \pm 15,6$ mm/h ; $p=0,003$ – CRP : $3,2 \pm 4,5$ vs $21,7 \pm 34,6$ et $15,2 \pm 1,9$; $p=0,01$), puisque les autres paramètres du DAS28 étaient aussi abaissés (EVA : $28,6 \pm 24,7$ vs $60 \pm 11,5$ et 70 ; $p=0,03$ – NAD : $1,7 \pm 1,8$ vs $15,8 \pm 10,1$ et $17,5 \pm 13,4$; $p=0,02$ – NAG : $1,0 \pm 1,5$ vs $9,4 \pm 8,3$ et $2 \pm 2,8$; $p=0,08$). Il faut cependant noter que l'évaluation de l'activité de la PR peut être plus représentative dans le groupe de patient traités par TCZ puisque l'évaluation survenait en moyenne $22,7 \pm 16,8$ jours avant l'EI en comparaison à une évaluation plus tardive sous RTX ($53,2 \pm 42,8$ jours) et sous ABA ($85 \pm 9,9$ jours) ($p=0,05$).

Nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative dans la présentation clinique des perforations digestives sous TCZ en comparaison aux autres biothérapies (RTX et ABA), néanmoins la **présentation paraclinique semblait encore une fois moins bruyante, avec un syndrome inflammatoire moins important** (hémoglobine : $13,8 \pm 1,7$ vs $7,1 \pm 1,0$ et $13,2$ g/dL ; $p=0,06$ – CRP : $28,3 \pm 59,2$ vs $172,5 \pm 99,2$ et $16,7 \pm 9,9$ mg/L ; $p=0,03$). Enfin, nous n'avons pas mis en évidence de différence dans la présentation scanographique, la prise en charge ou l'évolution de ces perforations digestives chez les patients traités par TCZ en comparaison aux patients traités par RTX et ABA.

Les perforations digestives survenaient plus précocement après la dernière perfusion, sur des PR moins actives, avec un syndrome inflammatoire biologique moins important, et avec des doses de CTC plus faibles sous TCZ en comparaison aux autres biothérapie (RTX et ABA).

Tableau 41 : Description des patients ayant présenté une perforation digestive (quel que soit l'étiologie)

Perforations digestives toutes causes		REGATE (n=9)	Autres registres (AIR-PR et ORA)		p	ALL (n=19)
			AIR-PR (n=8)	ORA (n=2)		
Délai diagnostique (jours)	- moyenne (DS)	9,37 (9,05)	2,0 (2,91)	43,0 (57,98)	0,38	11,4 (21,45)
	- médiane (min-max)	6 (0-22)	1 (0-7)	43 (2-84)		4 (0-84)
	- NR (n%)	1 (11,1)	3 (37,5)	0 (0)		4 (21,05)
Localisation de la perforation						
- estomac	n (%)	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)	0,47	1 (5,3)
- duodénum	n (%)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)	1,00	1 (5,3)
- jéjunum	n (%)	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)	0,47	1 (5,3)
- iléum	n (%)	1 (11,1)	1 (12,5)	0 (0)	1,00	2 (10,5)
- caecum	n (%)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)	1,00	1 (5,3)
- sigmoïde	n (%)	6 (66,7)	4 (50,0)	2 (100)	1,00	12 (63,2)
- rectum	n (%)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)	1,00	1 (5,3)
- haut	n (%)	1 (11,1)	1 (12,5)	0 (0)	1,00	2 (10,5)
- bas	n (%)	8 (88,9)	7 (87,5)	2 (100)	1,00	17 (89,5)
Etiologie						
- Diverticulite	n (%)	6 (66,67)	3 (37,5)	2 (100)	0,65	11 (57,89)
- Ulcère gastro-duodénal	n (%)	1 (11,1)	1 (12,5)	0 (0)	1,00	2 (10,53)
- Hémopathie digestive	n (%)	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)	0,47	1 (5,26)
- Geste endoscopique	n (%)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)	1,00	1 (5,26)
- Appendicite	n (%)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)	1,00	1 (5,26)
- Indéterminée	n (%)	1 (11,1)	2 (25)	0 (0)	1,00	3 (15,79)
Traitement de fond au moment de la diverticulite						
- csDMARDs	n (%)	6 (66,7)	4 (50,0)	1 (50)	0,65	11 (59,9)
• MTX	n (%)	6 (66,7)	3 (37,5)	1 (50)	0,37	10 (52,6)
Dose (mg/sem.)	- moyenne (DS)	14,58 (1,02)	18,33 (2,89)	15	0,08	15,75 (2,37)
	- médiane (min-max)	15 (12,5-15)	20 (15-20)	15		15 (12,5-20)
	- NR (n%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		0 (0)
• LEF	n (%)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)	1,00	1 (5,3)
Dose (mg/sem.)	- moyenne (DS)	NA	20	NA		20
	- médiane (min-max)	NA	20	NA		20
	- NR (n%)	NA	0 (0)	NA		0 (0)
	- moyenne (DS)	7,96 (0,13)	1000	750	NA	NA
- Dose de bDMARDs	- médiane (min-max)	8 (8,62-8)	1000	750		NA
	- NR (n%)	0 (0)	0 (0)	1 (50)		NA
	- moyenne (DS)	4 (0)	27,60 (18,35)	4	NA	11,38 (14,75)
- Fréquence d'administration (semaines)	- médiane (min-max)	4 (4-4)	24 (2-52)	4		4 (2-52)
	- NR (n%)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)		3 (15,79)
Survenue de l'événement						
	- moyenne (DS)	16,44 (16,27)	2,75 (2,43)	4 (3,83)	NA	9,37 (12,97)
- numéro de perfusion	- médiane (min-max)	8 (3-46)	1,5 (1-7)	4 (2-6)		6 (1-46)
	- NR (n%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		0 (0)
	- moyenne (DS)	19,89 (11,96)	60,63 (41,89)	85 (9,90)	0,01	43,89 (36,76)
- Délai par rapport à la dernière perfusion (jours)	- médiane (min-max)	20 (2-42)	53 (9-128)	85 (78-92)		31 (1-128)
	- NR (n%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		0 (0)
	- moyenne (DS)	23,67 (21,24)	20,88 (25,41)	5 (4,24)	0,51	20,53 (22,01)

Perforations digestives toutes causes		REGATE (n=9)	Autres registres (AIR-PR et ORA)		p	ALL (n=19)
			AIR-PR (n=8)	ORA (n=2)		
- Délai par rapport à la première perfusion (mois)	- médiane (min-max)	11 (2-57)	13 (1-67)	5 (2-8)		11 (1-67)
	- NR (n%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		0 (0)
Facteurs de risque de diverticulite						
- Corticothérapie	n (%)	7 (77,8)	7 (87,5)	2 (100)	0,58	16 (84,2)
	- moyenne (DS)	5,43 (3,72)	10,33 (2,58)	10	0,03	8 (3,81)
Dose (mg/j)	- médiane (min-max)	5 (2-12,5)	10 (7-15)	10		10 (2-15)
	- NR (n%)	0 (0)	1 (14,29)	0 (0)		1 (6,25)
- AINS	n (%)	5 (55,6)	1 (12,5)	0 (0)	0,05	6 (31,6)
	- moyenne (DS)	100 (0)	50	NA	0,09	87,5 (25)
Score ASAS	- médiane (min-max)	100 (100-100)	50	NA		100 (50-100)
	- NR (n%)	2 (40)	0 (0)	NA		2 (33,3)
- Tabagisme actif	n (%)	0 (0)	1 (12,5)	1 (50)	0,47	2 (10,5)
	NR (n%)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)		1 (5,3)
- Intoxication alcoolique	n (%)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)	1,00	1 (5,3)
	NR (n%)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)		1 (5,3)
- Diabète	n (%)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)	1,00	1 (5,3)
	NR (n%)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)		1 (5,3)
- Dyslipidémie	n (%)	3 (33,3)	0 (0)	1 (50)	0,57	4 (21,1)
	NR (n%)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)		1 (5,3)
- Helicobacter pylori	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA	0 (0)
	NR (n%)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)		1 (5,3)
- Diverticulose	n (%)	2 (22,2)	0 (0)	0 (0)	0,47	2 (10,5)
	NR (n%)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)		0 (0)
- Diverticulite	n (%)	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)	1,00	1 (5,3)
	NR (n%)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)		1 (5,3)
- Ulcère gastro-duodéal	n (%)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)	1,00	1 (5,3)
	NR (n%)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)		1 (5,3)
- Perforation digestive	n (%)	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)	1,00	1 (5,3)
	NR (n%)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)		1 (5,3)
- Cancer/hémopathie digestive	n (%)	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)	1,00	1 (5,3)
	NR (n%)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)		1 (5,3)
- MICI	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA	0 (0)
	NR (n%)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)		1 (5,3)
- Antécédent chirurgie digestive	n (%)	2 (22,2)	2 (25)	0 (0)	1,00	4 (21,1)
	NR (n%)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)		1 (5,3)
Activité de la maladie (dans les 6 mois précédents l'événement)						
- Délai d'évaluation (jours)	- moyenne (DS)	22,67 (16,79)	53,25 (42,76)	85 (9,89)	0,05	42,11 (35,92)
	- médiane (min-max)	20 (1-56)	46 (0-128)	85 (78-92)		33 (0-128)
	- NR (n%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		0 (0)
- EVA	- moyenne (DS)	28,57 (24,68)	60 (11,55)	70	0,03	42,5 (25,98)
	- médiane (min-max)	20 (0-60)	60 (50-70)	70		50 (0-70)
	- NR (n%)	2 (22,2)	4 (50)	1 (50)		7 (36,84)
- NAD	- moyenne (DS)	1,71 (1,80)	15,8 (10,06)	17,5 (13,44)	0,02	9 (10,20)
	- médiane (min-max)	1 (0-5)	17 (0-28)	17,5 (-27)		4 (0-28)
	- NR (n%)	2 (22,2)	3 (37,5)	0 (0)		5 (26,32)
- NAG	- moyenne (DS)	1,0 (1,51)	9,4 (8,29)	2 (2,83)	0,08	3,93 (6,12)
	- médiane (min-max)	0 (0-4)	10 (0-18)	2 (0-4)		2 (0-18)
	- NR (n%)	1 (11,1)	3 (37,5)	0 (0)		4 (21,05)

Perforations digestives toutes causes		REGATE (n=9)	Autres registres (AIR-PR et ORA)		p	ALL (n=19)
			AIR-PR (n=8)	ORA (n=2)		
	- moyenne (DS)	3,16 (4,53)	21,75 (34,56)	15,25 (1,91)	0,01	11,64 (22,11)
- CRP	- médiane (min-max)	0,95 (0-13)	8,75 (3-92)	15,25 (13,90-16,60)		5,65 (0-92)
	- NR (n%)	1 (11,1)	2 (25)	0 (0)		3 (15,79)
	- moyenne (DS)	2,67 (1,75)	54,20 (32,24)	23 (15,56)	0,003	25,62 (31,19)
- VS	- médiane (min-max)	2,5 (0-5)	64 (10-85)	23 (12-34)		10 (0-85)
	- NR (n%)	3 (33,3)	3 (37,5)	0 (0)		6 (31,58)
	- moyenne (DS)	2,31 (1,53)	5,86 (1,89)	5,63	0,007	3,65 (2,32)
- DAS28-VS	- médiane (min-max)	1,71 (0,84-5,5)	6,49 (3,12-7,32)	5,63		3,13 (0-7,32)
	- NR (n%)	1 (11,1)	4 (50)	1 (50)		6 (31,58)
	- moyenne (DS)	2,45 (1,03)	4,27 (2,13)	5,82	0,08	3,36 (1,86)
- DAS28-CRP	- médiane (min-max)	2,16 (0,96-4,26)	5,04 (1,94-6,75)	5,82		2,45 (0,96-6,75)
	- NR (n%)	2 (22,2)	3 (37,5)	1 (50)		6 (31,58)
	Description de l'événement					
Fièvre	n (%)	3 (33,3)	3 (37,5)	1 (50)	1,00	7 (36,8)
	NR (n%)	4 (44,4)	5 (62,5)	0 (0)		9 (47,4)
- Douleurs abdominales	n (%)	8 (88,9)	4 (50)	2 (100)	0,47	14 (73,7)
	NR (n%)	1 (11,1)	2 (25)	0 (0)		3 (15,8)
- Défense	n (%)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)	1,00	1 (5,3)
	NR (n%)	1 (11,1)	2 (25)	0 (0)		3 (15,8)
- Vomissement	n (%)	1 (11,1)	1 (12,5)	0 (0)	1,00	2 (10,5)
	NR (n%)	1 (11,1)	2 (25)	0 (0)		3 (15,8)
- Diarrhées	n (%)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)	1,00	3 (15,8)
	NR (n%)	1 (11,1)	2 (25)	0 (0)		3 (15,8)
- Constipation et syndrome occlusif	n (%)	3 (33,3)	0 (0)	0 (0)	0,20	3 (15,8)
	NR (n%)	1 (11,1)	2 (25)	0 (0)		3 (15,8)
- Distension abdominale	n (%)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)	1,00	1 (5,3)
	NR (n%)	1 (11,1)	2 (25)	0 (0)		3 (15,8)
- Etat de choc	n (%)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)	1,00	1 (5,3)
	NR (n%)	1 (11,1)	2 (25)	0 (0)		3 (15,8)
Examens complémentaires						
	- moyenne (DS)	13,77 (1,75)	7,1 (0,99)	13,2	0,06	12,38 (3,14)
- hémoglobine (g/dL)	- médiane (min-max)	14 (10,40-15,70)	7,1 (6,4-7,8)	13,2		13,5 (6,4-15,7)
	- NR (n%)	2 (22,2)	6 (75)	1 (50)		9 (47,37)
	- moyenne (DS)	10540 (4775)	13085 (12466)	14610	0,77	11373 (5804)
- leucocytes (g/dL)	- médiane (min-max)	10245 (4400-17740)	13085 (4270-21900)	14610		10300 (4270-21900)
	- NR (n%)	1 (11,1)	6 (75)	1 (50)		8 (42,10)
	- moyenne (DS)	5813 (3359)	20000	10400	0,13	8942 (6283)
- PNN (g/dL)	- médiane (min-max)	6107 (1650-9390)	20000	10400		8415 (1650-20000)
	- NR (n%)	5 (55,5)	7 (87,5)	1 (50)		13 (68,42)
- Lymphocytes (g/dL)	- moyenne (DS)	1126 (660,8)	3000	NR	0,40	1501 (1015)

Perforations digestives toutes causes	REGATE (n=9)	Autres registres (AIR-PR et ORA)		p	ALL (n=19)	
		AIR-PR (n=8)	ORA (n=2)			
- médiane (min-max)	1102 (370-1930)	3000	NR		1315 (370-3000)	
- NR (n%)	5 (55,5)	7 (87,5)	2 (100)		14 (73,68)	
- moyenne (DS)	265714 (69916)	368000 (117380)	369000	0,17	296500 (85129)	
- plaquettes (g/dL)	303000	368000			3080000	
- médiane (min-max)	(125000-315000)	(285000-451000)	369000		(125000-451000)	
- NR (n%)	2 (22,2)	7 (75)	1 (50)		9 (47,37)	
- moyenne (DS)	28,30 (59,22)	172,5 (99,18)	16,70 (9,90)	0,03	65,19 (92,83)	
- crp (mg/L)						
- médiane (min-max)	0,4 (0-180)	177 (46,80-289)	16,70 (9-23,70)		15,8 (0-289)	
- NR (n%)	0 (0)	4 (50)	0 (0)		4 (21,05)	
- moyenne (DS)	6,20 (3,23)	8,5 (3,54)	5,2	0,39	6,65 (3,03)	
- urée (mmol/L)						
- médiane (min-max)	4,70 (3,02-10,30)	8,5 (6-11)	5,2		5,6 (3,02-11)	
- NR (n%)	4 (44,4)	4 (50)	1 (50)		11 (57,89)	
- moyenne (DS)	59,18 (19,74)	62 (26,87)	58	1,00	59,68 (18,32)	
- créatinine (µmol/L)						
- médiane (min-max)	61,00 (27-85)	62 (43-81)	58		58 (27-85)	
- NR (n%)	3 (33,3)	6 (75)	1 (50)		10 (52,63)	
- TDM						
* NR, n (%)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)	NA	1 (5,3)	
* Perforé-bouché	n (%)	3 (33,3)	1 (12,5)	0 (0)	0,58	4 (21,1)
* Abscès	n (%)	2 (22,2)	0 (0)	2 (100)	1,00	4 (21,1)
* Péritonite localisée	n (%)	4 (44,4)	1 (12,5)	0 (0)	0,29	5 (26,3)
* Péritonite généralisée	n (%)	2 (22,2)	4 (50)	1 (50)	0,33	7 (36,8)
* Pneumopéritoine libre	n (%)	1 (11,1)	2 (25)	0 (0)	1,00	3 (15,8)
* Pneumopéritoine isolé	n (%)	3 (33,3)	1 (12,5)	1 (50)	1,00	5 (26,3)
Stratégie thérapeutique						
- NR	n (%)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)	NA	1 (5,3)
- TTT med (=AB)	n (%)	4 (44,4)	2 (25)	2 (100)	1,00	8 (42,1)
* Echec du TTT med	n (%)	1 (11,1)	0 (0)	1 (50)	1,00	2 (10,5)
- TTT chir	n (%)	5 (55,6)	5 (62,5)	0 (0)	1,00	10 (52,6)
• Laparotomie	n (%)	4 (44,4)	4 (50)	0 (0)	1,00	8 (42,1)
• Coelioscopie	n (%)	2 (22,2)	1 (12,5)	1 (50)	1,00	4 (21,1)
Evolution						
- guérison sans récurrence	n (%)	6 (66,7)	6 (75)	2 (100)	0,63	14 (73,7)
- récurrence	n (%)	2 (22,2)	1 (12,5)	0 (0)	0,58	3 (15,8)
- décès	n (%)	1 (11,1)	1 (12,5)	0 (0)	1,00	2 (10,5)
- NR	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		0 (0)
Modification du traitement de fond						
- Aucun	n (%)	1 (11,1)	2 (25)	0 (0)	1,00	3 (15,8)
- Arrêt définitif	n (%)	6 (66,7)	4 (50)	1 (50)	1,00	11 (57,9)
- Arrêt transitoire	n (%)	2 (22,2)	0 (0)	0 (0)	0,47	2 (10,5)
- NR	n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (50)		1 (5,3)

* Aucun événement ne s'est manifesté par une douleur thoracique, une masse abdominale ou une asthénie.

NR = donné manquante ; NA = non adapté ; csDMARDs = conventional synthetic Disease modifying antirheumatic drugs ; MTX = méthotrexate ; LEF = léflunomide ; bDMARDs = biologic DMARDs ; CTC = corticoïdes ; AINS = anti-inflammatoire non stéroïdien ; ASAS = Assessment of Spondyloarthritis International Society ; MICI = maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ; EVA = échelle visuelle analogique ; NAD = nombre d'articulations douloureuses ; NAG = nombre d'articulation gonflées ; CRP = protéine C réactive ; VS = vitesse de sédimentation ; PNN = polynucléaire neutrophiles ; TDM = tomodensitométrie ; TTT med = traitement médical ; AB = antibiotique ; TTT chir = traitement chirurgical

III-F) Risque de mortalité

Après analyse du recueil des décès dans les différents registres, nous n'avons identifié que 2 décès parmi l'ensemble des patients ayant présenté un EI digestif (tableau 42). Aucun décès n'est survenu chez les patients traités par ABA.

Tableau 42 : Nombre de décès liés aux EI digestifs dans les registres

Nombre de décès, n (% parmi tous les patients du registre)	REGATE (1496)	AIR-PR (1986)	ORA (1019)	ALL (4501)
- Total	28 (1,87)	244 (12,29)	113 (11,09)	385 (8,55)
Dans les 30 jours après :				
- Diverticulite	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
- Perforation digestive	1 (0,07)	1 (0,05)	0 (0)	2 (0,04)
Nombre de décès, n (% parmi les patients ayant présenté une perforation digestive)	REGATE (9)	AIR-PR (8)	ORA (2)	ALL (19)
Mortalité à 30 jours	1 (11,1)	1 (12,5)	0 (0)	2 (10,5)

1 décès lié à une perforation digestive secondaire à une étiologie autre qu'une diverticulite est survenu dans le registre REGATE. Il s'agissait d'une patiente âgée de 77 ans, ayant pour principal antécédent un cancer de sein droit en rémission depuis 2003, suivi au CH de Narbonne pour une PR FR+ et ACPA+ évoluant depuis 2007, traité par TCZ de juin 2011 à septembre 2014. Cette patiente était naïve de biothérapie avant l'introduction du TCZ. Le TCZ était prescrit en monothérapie. A l'initiation, cette patiente recevait une corticothérapie à 20 mg/j. La dose moyenne de corticoïde durant le suivi était de 6,8 mg/j. Ce traitement semblait efficace puisque le DAS28 moyen durant le suivi était de 2,7. 10 jours après sa dernière perfusion (datant du 26/09/14), alors que le DAS28-CRP était à 0,96 sous 3 mg/j de corticoïdes, cette patiente a présenté un tableau de douleurs abdominales aspécifique, apyrétique sans autre symptômes associés notamment pas de signes de gravité (défense, contracture, sepsis). Le TDM abdominal réalisé le 06/10/2014 retrouvait un pneumopéritoine avec péritonite

localisée évoquant plutôt la perforation d'un ulcère gastrique. Devant l'état clinique précaire de cette patiente, en limitation de soin, il a été décidé un traitement médical simple par antibiothérapie (ceftriaxone + métronidazole) et alimentation parentérale permettant une amélioration clinique et scanographique modeste autorisant le retour à son EPHAD. Cette patiente est finalement décédée le 24/11/14 d'un sepsis sévère avec détresse respiratoire majeure.

1 décès lié à une perforation digestive secondaire à une étiologie autre qu'une diverticulite est survenu dans le registre AIR-PR. Il s'agissait d'un patient âgé de 65ans, suivi à l'hôtel-Dieu pour une PR FR+ et ACPA+ survenue en janvier 2008 dans les suites d'une allogreffe (décembre 2005) pour une leucémie lymphoïde chronique. Ce patient, naïf de biothérapie, était traité par RTX depuis octobre 2008, par des cycles de 2 perfusions de 1g à 15 jours d'intervalle. Lors de son 3^{ème} cycle, en septembre 2009, le patient était toujours traité par Cortancyl® à 10 mg/j. Il ne présentait pas d'autre facteur de risque de perforation digestive en dehors d'un antécédent d'ulcère gastro duodénal. Le 12/11/2009, soit 63 jours après la dernière perfusion de RTX, ce patient a présenté un tableau clinique d'abdomen chirurgical fébrile (39°C). Sur le plan biologique, il présentait une anémie à 7,8 g/dL, une hyperleucocytose à 11270/mm³, associé une CRP à 170 mg/L. Le TDM abdominal réalisé en urgence retrouvait un volumineux pneumopéritoine, une perforation d'organe creux avec épanchement latéro-colique gauche, para-splénique et sous-hépatique. Le patient a bénéficié d'un traitement chirurgical en urgence pour exploration par laparotomie. Les constatations per-opératoire retrouvait une perforation rectale, d'étiologie indéterminée. Il a donc été réalisé une toilette péritonéale et réalisation d'une intervention de Hartman le 12/11/09. Ce traitement n'a pourtant pas permis la guérison, puisque le patient est décédé des suites de sa perforation digestive le 21/11/09.

Seuls 2 décès sont survenus dans les suites d'un EI digestif dans notre étude. L'un sous TCZ lié à une perforation digestive d'un ulcère gastrique, l'autre sous RTX lié à une perforation rectale d'étiologie indéterminée. Ces 2 décès sont survenus chez des patients présentant un état général précaire. Par conséquent, il est impossible de conclure à un surrisque de mortalité dans notre étude.

IV) Discussion

L'analyse des données des registres français de la SFR **confirme donc une augmentation du risque de perforation digestive chez les patients traités par TCZ**. Nous avons également retrouvé une **augmentation du risque de diverticulite chez ces patients**. Tout comme dans l'étude de Strangfeld et al. (2), l'augmentation du risque de perforation digestive s'accompagne d'une **modification des présentations cliniques et paracliniques de ces perforations digestives sous TCZ** avec des patients **peu symptomatiques**, présentant **peu de signes objectifs d'inflammation** sur le plan biologique. En outre, notre étude a permis d'une part de **confirmer certains facteurs de risque de perforation digestive** déjà identifiés dans la littérature, mais également **d'en identifier de nouveaux**. Enfin, des facteurs de risque de diverticulite ont également pu être identifiés.

IV-A) Interprétation et confrontation aux données de la littérature

IV-A-1) Représentativité de la population de l'étude

a) Population globale de l'étude

Afin de vérifier si notre population d'étude (registres de la SFR : REGATE (TCZ), AIR-PR (RTX) et ORA (ABA) est représentative de la population des patients atteints de PR, nous avons comparé les résultats à l'inclusion de notre cohorte à ceux des autres cohortes multicentriques. Nous avons choisi de comparer uniquement les cohortes de patient parmi lesquelles l'incidence des perforations digestives a été étudié afin de faciliter la comparaison de nos résultats (2–4,51). Les résultats comparatifs sont rapportés dans le tableau 43. **La cohorte des patients inclus dans les registres de la SFR est comparable aux autres cohortes** de PR : 73-81% de femmes d'âge moyen entre 56,9 et 63,1 ans. Dans notre étude, nous n'avons pas pu analyser la donnée « antécédent de diverticulose ou de diverticulite » car cette information n'était pas recueillie dans les registres AIR-PR et ORA. Concernant les autres cohortes, on retrouvait entre 0,3 et 3,3% d'antécédents de diverticulose ou de diverticulite, ce qui reste faible. Nous retrouvons une proportion de patients diabétiques similaires à celle observée dans l'étude de Strangfeld et al.(2) (10,4 et 10,2% respectivement), mais inférieure à celle observée dans l'étude de Xie et al.(3).

Tableau 43 : Comparaison de la cohorte des registres de la SFR aux résultats des cohortes utilisées pour analyser le risque de perforation digestive dans la PR

Etude – Tous les patients inclus	Notre étude	Strangfeld et al.(2)	Xie et al.(3)	Barbulescu et al.(4)	Závada et al.(51)
Registre	SFR	RABBIT	MarketScan/Medicare	ARTIS	BSBR-RA
Patients	4 501	13 310	167 109	79 726	15 274
Age (ans), moyenne	57,5	56,3	59,2	63,1	56,9
Femmes, %	77%	76,2%	81,0%	73,3%	75,3%
Antécédent de diverticulose/ite, %	-	0,3%	2,2%*	3,3%	-
Diabétique, %	10,4%	10,2%	17,6%	-	-
Durée d'évolution de la PR (années), moyenne	13,4	9,8	-	-	9,9
FR+, %	70,7%	70,5%	-	-	-
Nombre de biothérapies antérieures, moyenne	1,7	0,3	-	-	-
1 biothérapie antérieure, %	19,1%	-	32,2%	-	-
≥ 2 biothérapies antérieures, %	43,2%	-	14,1%	-	-
Patients naïfs de biothérapie, %	37,0%	-	53,7%	72,7%	-
DAS28 à l'inclusion, moyenne	5,3	5,1	-	-	6,6
CRP à l'inclusion (mg/L), moyenne	26,5	18,4	-	-	-
Traitement par csDMARD seul, %	0	33,2%	0%	72,7%	22,2%
Traitement par TCZ, %	33,2%	6,6%	7,0%	2,6%	0
Traitement par RTX, %	44,1%	7,0%	2,6%	3,7%	0
Traitement par ABA, %	22,7%	2,8%	18,7%	2,7%	0
Traitement par TNFi, %	0	50,4%	68,8%	18,2%	77,8%
Traitement par JaKi, %	0	0	2,8%	0	0
bDMARD en association à un csDMARD, %	61%	-	-	-	-
Traitement par CTC à l'inclusion, %	74%	-	62,1%	-	39,3%
Dose de CTC à l'inclusion, moyenne	11,3	-	-	-	-
Dose de CTC à l'inclusion <5 mg/j, %	28,2%	27,3%	44,7% [‡]	-	-
Dose de CTC à l'inclusion entre 5 et 10 mg/j, %	48,8%	45,6%	-	-	-
Dose de CTC à l'inclusion >10 mg/j, %	23%	26,8%	17,4% ^{‡‡}	-	-
Traitement par AINS à l'inclusion, %	-	37,5%	40%	-	40,8%

* Antécédent de diverticulose, de diverticulite ou d'un autre problème gastro-intestinal en dehors d'un ulcère gastro-duodéal, ou d'un reflux gastro-œsophagien ; ‡ Dose de CTC >0 mg/j mais <7,5 mg/j ; ‡‡ Dose de CTC ≥7,5 mg/j

Il s'agissait principalement de PR anciennes (entre 9,8 et 13,4 ans), « immunopositives » pour le FR (70,5-70,7%). Concernant le nombre de biothérapie antérieure, il était beaucoup plus élevé dans notre étude (=1,7 en moyenne vs 0,3 en moyenne dans l'étude de Strangfeld et al.(2)), et le pourcentage de patient naïf de biothérapie était plus faible dans notre étude (37,0% vs 53,7-72,7%). Enfin, le pourcentage de patient traités par CTC à l'inclusion était similaire à celui rapporté par Xie et al.(3) avec des doses qui semblaient comparables entre les études.

b) Patients traités par TCZ

Nous avons ensuite souhaité **comparer plus spécifiquement les patients traités par TCZ dans notre étude aux patients traités par TCZ** dans les 3 autres études qui analysent le risque de perforations digestives dans la PR sous TCZ (2–4,51). Les résultats comparatifs sont disponibles dans le tableau 44. **En dehors du nombre de biothérapie antérieure** (plus élevé dans notre étude, en moyenne 1,8 vs 1,0) et de la proportion 10 fois plus élevée de patients avec un antécédent de diverticulose ou de diverticulite (3,0 vs 0,3%), **les patients traités par TCZ dans notre étude semblaient similaires aux patients traités par TCZ dans l'étude de Strangfeld et al. (2)** : 78,1-79,9% de femmes d'âge moyen entre 56,6 et 56,7 ans, comprenant 10,4-11,6% de diabétiques. La durée d'évolution des PR était également comparable (entre 10,6 et 12,7 ans) ainsi que le pourcentage de patients positifs pour le facteur rhumatoïde (66,9% et 72,2%). A l'inclusion, **l'activité de la PR était importante et similaire dans les 2 études** (DAS 28 moyen entre 5,1 et 5,2 ; CRP moyenne 18,0-23,5 mg/L). Enfin, **les doses de corticothérapie semblaient également comparables** dans les 2 études.

En dehors du nombre de biothérapie antérieure (plus élevé dans notre travail), notre population de PR, et plus spécifiquement celles traitées par TCZ, étaient comparables à celles décrites dans les études évaluant le risque de perforation digestive dans la PR.

Tableau 44 : Comparaison des patients traités par TCZ dans notre étude et des patients traités par TCZ dans les cohortes utilisées pour analyser le risque de perforations digestives sous TCZ

Etude – Uniquement les patients traités par TCZ	Notre étude	Strangfeld et al.(2)	Xie et al.(3)	Barbulescu et al.(4)
Registres	SFR	RABBIT	MarketScan et Medicare	ARTIS
Patients traités par TCZ, n	1 496	877	11 705	2 041
Age (ans), moyenne	56,6	56,7	55,2	57
Femmes, %	79,9%	78,1%	83,5%	79%
Antécédent de diverticulose/ite, %	3,0%	0,3%	2,1%*	3,4%
Diabétique, %	10,4%	11,6%	17,3%	-
Durée d'évolution de la PR (années), moyenne	12,7	10,6	-	-
FR+, %	66,9%	72,2	-	-
Nombre de biothérapie antérieure, moyenne	1,8	1,0	-	-
1 biothérapie antérieure, %	27,8%	-	40,9%	-
≥ 2 biothérapies antérieures, %	56%	-	35,6%	« Le plus fréquemment »
Patients naïfs de biothérapie, %	16,2%	-	23,5%	-
DAS28 à l'inclusion, moyenne	5,1	5,2	-	-
CRP à l'inclusion (mg/L), moyenne	23,5	18,0	-	-
TCZ en association à un csDMARDs, %	59,6%	-	-	-
Traitement par CTC à l'inclusion, %	68,4%	-	65%	-
Dose de CTC à l'inclusion, moyenne	10,2	-	-	-
Dose de CTC à l'inclusion <5 mg/j, %	35,5%	27,4%	44,2% [⌘]	-
Dose de CTC à l'inclusion entre 5 et 10 mg/j, %	43,5%	44,4%	-	-
Dose de CTC à l'inclusion >10 mg/j, %	21%	28,3%	20,8% ^{⌘⌘}	-
Traitement par AINS à l'inclusion, %	-	33,4%	37,2%	-

* Antécédent de diverticulose, de diverticulite ou d'un autre problème gastro-intestinal en dehors d'un ulcère gastro-duodéal, ou d'un reflux gastro-œsophagien ; ⌘ Dose de CTC >0 mg/j mais <7,5 mg/j ; ⌘⌘ Dose de CTC ≥7,5 mg/j

IV-A-2) Incidence des diverticulites et des perforations digestives

Nous avons ensuite souhaité comparer l'incidence des perforations digestives dans notre population aux différentes incidences retrouvées dans la littérature. Les résultats comparatifs sont disponibles dans le tableau 45. Dans notre étude, **l'incidence des perforations digestives est similaire à celles observées dans la littérature : l'incidence des perforations digestives chez les patients traités par TCZ est estimée entre 1,3 et 2,7 cas pour 1000 patients années (2–4). Dans notre étude, elle était de 2,3/1000 patients-années.** Concernant l'incidence des perforation digestives **sous RTX**, nous retrouvions une **incidence plus élevée** de perforation digestive dans notre cohorte (=1,3/1000 patients-années) que dans l'étude de Strangfeld et al.(2) et Xie et al.(3) (respectivement 0,2 et 0,7/1000 patients-années), mais plus faible que celle observée dans l'étude de Barbulescu et al.(4) (=2,2/1000 patients-années). Enfin, l'incidence des perforations digestives **sous ABA** dans notre étude est **comparable** à celles retrouvées par Strangfeld et al.(2) et Xie et al.(3) (estimée entre 0,5 et 0,8 pour 1000 patients-années) mais bien inférieure à celle observée dans l'étude de Barbulescu et al.(4) (=3,3/1000 patients-années).

Tableau 45 : Comparaison de l'incidence (estimée en nombre de cas/1000 patients-années) des perforations digestives dans notre étude aux données de la littérature

Registre - cohorte	Notre étude	Strangfeld et al. (2)	Xie et al. (3)	Barbulescu et al. (4)
	SFR	RABBIT	Medicare MarketScan	ARTIS
Naïf de biologique	-	0,6	-	2,3
Anti-TNF α	-	0,5	0,5	1,5
Tocilizumab	2,3	2,7	1,3	2,6
Abatacept	0,8	0,5	0,8	3,3
Rituximab	1,3	0,2	0,7	2,2
Tofacitinib	-	-	1,3	-

Dans l'étude de Barbulescu et al., le **pourcentage d'antécédent de maladie diverticulaire est plus élevé** que dans les autres études qui s'intéressent au risque de perforations digestives dans la PR (3,3% vs 0,3% (et 2,2% dans l'étude de Xie et al.(3) mais ces résultats ne peuvent être directement comparés puisque dans l'étude de Xie et al. ce pourcentage comprend les antécédents de diverticulose ou diverticulite mais également tous les autres antécédents gastro-intestinaux. Ce taux est **encore plus important chez les patients traités par ABA** (5,1%). Par ailleurs, on retrouvait également un pourcentage important de patient ayant déjà présenté une perforation digestive (0,2% dans la population globale de l'étude, et 0,6% chez les patients traités par ABA) ou de patients suivis pour une

MICI (1,3 % dans la population globale de l'étude et 1,6% chez les patients traités par ABA). Enfin, 7,5% des PR dans cette étude avaient un antécédent gastro-intestinal, et plus particulièrement, 9,8% des patients traités par ABA avaient un antécédent gastro-intestinal. Ces différences pourraient donc expliquer l'incidence beaucoup plus élevée des **perforations digestives dans cette étude, et plus particulièrement celle observée chez les patients traités par ABA.**

L'incidence globale des perforations digestives dans notre étude était de 1,50 pour 1000 patients-années, ce qui correspond à l'incidence retrouvée dans l'étude de Curtis et al.(43) des patients traités par biothérapie +/- MTX et corticothérapie.

L'incidence globale des diverticulites perforées dans notre étude était de 0,9/1000 patients-années (1,5, 0,5, et 0,8/1000 patients-années respectivement chez les patients traités par TCZ, RTX et ABA). Ainsi, **en comparaison à l'incidence des diverticulites perforées dans la population générale** (pour rappel, voir paragraphe « données de la littérature », IV-B, incidence des perforations digestives dans la population générale estimée en 0,02 et 0,04 pour 1000 patients-années), nous retrouvons une **incidence 22,5 fois plus importante dans notre population de PR, et 37,5 fois plus importante chez les patients traités par du TCZ.**

L'équipe de Strangfeld et al. s'est également intéressée à l'incidence des diverticulites dans le registre RABBIT : cette dernière était estimée entre 0,8 et 3,9/1000 patients-années selon le traitement de fond étudié (minimum chez les patients traités par ABA, maximum chez les patients traités par TCZ). Nous n'avons pas retrouvé d'autres études dans la littérature s'intéressant spécifiquement à l'incidence des diverticulites chez les patients atteints de PR. Dans notre étude, **cette incidence était de 3,2 diverticulites pour 1000 patients-années dans notre population totale, et de 5,3/1000 patients-années chez les patients traités par TCZ.** Dans la population générale, cette incidence est estimée à 2,5/1000 patients-années. Ainsi, **il semble exister une augmentation du risque de diverticulite dans la PR, tout au moins chez les patients traités par TCZ, en comparaison à la population générale.**

Nous retrouvons une incidence de perforation digestive sous TCZ similaire à celle rapportée dans la littérature (2,3 pour 1000 patient-années). Nous rapportons également pour la première fois l'incidence des diverticulites dans une population de PR (3,2 pour 1000 patients-années) et plus spécifiquement sous TCZ (5,3 pour 1000 patients-années). En comparaison aux données de la population générale, il semble exister un risque augmenté de diverticulite chez les patients atteints de PR et traités par biothérapie non anti-TNF.

IV-A-3-a) Augmentation du risque de perforation digestive chez les patients traités par TCZ

Notre étude confirme le risque de perforation digestive plus élevé chez les patients traités par TCZ.

Même si le comparateur et la définition de l'événement ne sont pas les mêmes dans les 2 autres études qui ont mis en évidence ce surrisque dans des données de « vrai vie », nos résultats sont similaires à ceux qui ont été initialement rapporté. Les résultats comparatifs sont disponibles dans le tableau 46.

Tableau 46 : Comparaison entre le risque de perforation digestive sous TCZ dans notre étude et celui identifié dans la littérature.

Etude	Notre étude	Strangfeld et al. (2)	Xie et al. (3)	Barbulescu et al. (4)
Registre - cohorte	SFR	RABBIT	Medicare & MarketScan	ARTIS
Événement	Perforations haute et basse	Perforation basse	Perforations haute et basse	Perforations haute et basse
Référence	ABA et RTX	csDMARDs	Anti-TNFα	Anti-TNFα
Tocilizumab	pOR = 3,4 [1,9-6,1]	HR= 4,5 [2,0-10,0] *	HR = 2,5 [1,3-4,9] §	HR = 1,2 [0,6-2,3] ¶

pOR = Odd ratio calculé dans la population pondérée sur score de propension

* ajusté sur : dose cumulée de CTC et AINS

§ ajusté sur : âge, sexe, diabète, ATCD d'ulcère, RGO, diverticulite, nombre de biologiques antérieurs, AINS, CTC, anticoagulant, IPP

¶ ajusté sur : Age, sexe, niveau d'éducation, traitement par DMARDs/CTC/AINS à Baseline

L'étude de Barbulescu et al.(4) ne mettait pas en évidence de surrisque de perforation digestive chez les patients traités par TCZ en comparaison aux patients traités par TNFi. Ceci pourrait s'expliquer par un biais d'indication lié au possible choix préférentiel entre les biomédicaments selon les caractéristiques et facteurs de risque propres du patient. En effet, dans notre étude, l'analyse des données brutes de la cohorte ne permettait pas de mettre en évidence de surrisque de perforation digestive chez les patients traités par TCZ. Néanmoins, après pondération des patients sur le score de propension (rendant les patients comparables entre eux), nous avons finalement mis en évidence ce risque. Ceci peut s'expliquer par le fait que, tout comme pour l'étude de Barbulescu, notre travail a été réalisé 8 ans après publications des premières données de tolérance des études cliniques du TCZ en traitement IV dans la PR, et 2 à 3 ans après la mise à disposition des résultats des précédentes études

confirmant ce surrisque en vraie vie. Ainsi, il existe probablement un biais d'inclusion et un biais d'indication, du fait d'une connaissance de ce risque chez les patients traités par TCZ, et donc du choix d'une autre biothérapie que le TCZ chez les patients identifiés comme déjà à risque de perforation digestive.

Notre travail confirme une augmentation du risque de perforation digestive sous TCZ. L'absence de risque mis en évidence par l'équipe de Barbulescu pourrait s'expliquer par la persistance de biais d'indication liés aux choix préférentiels des biomédicaments, corrigés dans notre étude par l'utilisation d'un score de propension.

IV-A-3-b) Augmentation du risque de diverticulite chez les patients traités par TCZ

A notre connaissance, notre travail est le premier retrouvant un surrisque de diverticulite chez les patients traités par TCZ. Ainsi, en comparaison aux autres biothérapies non-anti-TNF, le risque de diverticulite chez les patients traités par TCZ est **multiplié par 4**. Par ailleurs, notre travail a confirmé le risque de perforation digestive chez ces patients. Néanmoins, lors d'une analyse en sous-groupe du risque de ces perforations en fonction de leur étiologie, ce **risque était encore plus important lorsqu'on s'intéressait uniquement aux perforations diverticulaires (risque multiplié par 4,2)**. En revanche, nous n'avons pas pu mettre en évidence de surrisque de perforation digestive liée à une étiologie autre qu'une diverticulite. Ce résultat pourrait s'expliquer par un manque de puissance lié au faible nombre de perforations non diverticulaires identifiées dans ce travail. Néanmoins, ce résultat pourrait également traduire un **risque comparable de perforation non diverticulaire chez les patients traités par TCZ et chez les patients traités par RTX ou ABA**. Ainsi, **l'augmentation du risque de perforation digestive dans la PR chez les patients traités par TCZ pourrait être liée principalement à une augmentation du risque de diverticulite, se compliquant par la suite d'une perforation digestive**. Par ailleurs, les diverticulites pourraient elles-mêmes se compliquer plus fréquemment de perforations digestives, comme suggéré par l'étude de Strangfeld et al.(2). En effet, chez les patients traités par TCZ, les diverticulites symptomatiques étaient plus fréquemment associées à des perforations digestives que chez les patients traités par csDMARDs ou autres biothérapies : chez les patients ayant présenté une diverticulite sous TCZ, 68,7% se compliquait de perforations digestives, vs 32,5% et 35,1% chez les patients traités respectivement par csDMARDs ou TNFi. Cette hypothèse avait également été suggérée dans l'étude préliminaire de la tolérance gastro-intestinale du TCZ dans les essais cliniques (55). En effet, parmi 4009 patients traités par TCZ-IV, 26 ont présenté une perforation digestive, dont 89%

secondaire à une diverticulite. Parmi ces diverticulites, la plupart était diagnostiquée après la survenue de la perforation.

Nous avons mis en évidence un risque de diverticulite multiplié par 4 chez les patients traités par TCZ en comparaison aux patients traités par RTX ou ABA. Ainsi, nous émettons l'hypothèse que l'augmentation du risque de perforation digestive est liée à une augmentation du risque de diverticulite sous TCZ qui se compliqueront préférentiellement de perforation digestive.

IV-A-4) Facteurs de risque identifiés de diverticulite et de perforation digestive

IV-A-4-a) Facteurs de risque de perforation digestive

Dans la littérature, **les facteurs de risque de perforation digestive identifiés dans la PR** sont : **l'âge, la corticothérapie, le co-traitement par AINS, les comorbidités et l'antécédent de diverticulite** (2-4, 44). Dans notre étude, **l'âge a également été retrouvé comme facteur de risque** de perforation digestive. Dans la population globale, en analyse univariée, les patients ayant présenté une perforation digestive étaient plus âgés que les patients n'en ayant pas présenté (63,3 ans vs 57,5 ans en moyenne, $p=0,05$), mais ce résultat n'était pas confirmé en analyse multivariée. En revanche, l'âge restait associé à la survenue de perforation digestive chez les patients traités par RTX en analyse multivariée (risque multiplié par 1,07 par année supplémentaire, $p=0,03$).

Dans notre travail, le **co-traitement par corticoïde à l'inclusion semblait être associé à la survenue de perforation digestive** dans la population globale en analyse univariée (90% des patients ayant présenté une perforation digestive vs 75%, $p=0,1$) mais cette tendance ne se confirmait pas en analyse multivariée. De la même façon, uniquement chez les patients traités par TCZ, la corticothérapie à l'inclusion était associée à la survenue de perforations digestives en univarié (100% vs 68,5%, $p=0,03$) mais pas en multivarié. L'antécédent de traitement par corticoïde n'était pas associé à la survenue de perforations digestives. La **dose à l'inclusion n'était pas non plus associée à la survenue de perforation digestive**, dans la population globale ou selon les différents traitements. Seul une dose moyenne plus élevée durant le suivi pouvait être associée (tendance, $p=0,08$) à la survenue d'une perforation digestive. L'absence d'identification de la corticothérapie comme facteur de risque de perforation digestive dans notre travail pourrait s'expliquer par les modalités d'analyse choisies pour cette donnée, liées à la façon dont celle-ci a été recueillie dans les registres. En effet, le risque lié à la corticothérapie a été identifié soit en lien avec la dose cumulée de corticoïdes, soit par une analyse catégorielle (dose

0-5 mg/j versus 5-10 mg/j versus >10 mg/j). Dans notre étude, les visites de suivi étaient réalisées au moment où les patients recevaient leurs perfusions, et la dose de corticoïdes n'était pas toujours renseignée d'une visite à l'autre. Ainsi, **la dose cumulée n'a pas pu être calculée chez nos patients**. Par ailleurs, la dose de corticoïde pouvant varier durant le suivi, il semblait **difficile de classer les patients selon leur dose de corticoïdes**. C'est pourquoi nous avons également réalisé une analyse à l'aide d'un score de corticothérapie moyen (pour rappel, à chaque visite de suivi si la dose de corticoïdes était comprise entre 0 et 5 mg/j, on attribuait un score de 0 à la visite de suivi, si la dose était comprise entre 5 et 10 mg/j = score de 0,5 et si la dose était >10mg/j on attribuait un score de 1). Malgré tout, le score de corticothérapie durant le suivi était uniquement associé à une tendance en analyse univariée chez les patients traités par ABA (score = 0,7+/-0,1 chez les patients ayant présenté une perforation digestive, versus 0,3+/-0,2 chez les patients n'ayant pas présenté de perforation digestive, p=0,07).

Nous n'avons pas pu identifier le co-traitement par AINS comme facteur de risque de perforation digestive dans notre étude car cette variable n'était pas recueillie dans les registres. Néanmoins, pour rappel, **parmi les patients ayant présenté une perforation digestive, environ 1/3 étaient traités par AINS**.

Bien que des comorbidités plus importantes aient été identifiées comme facteur de risque de perforation digestive dans la PR dans l'étude de Curtis et al. (44). En dehors de notre étude, aucune autre n'a analysé le score de Charlson comme facteur associé aux perforations digestives dans la PR. Dans notre étude, **l'ICC n'était pas associé à la survenue de perforation digestive** (ICC = 3,7+/-1,4 vs 3,1+/-1,7, p=0,2). Ceci pourrait s'expliquer par **un manque de puissance**, puisque le risque mis en évidence par l'équipe de Curtis et al. était faible (HR=1,1 [1,0-1,2]) bien que mis en évidence dans un échantillon de patient beaucoup plus important.

Enfin, concernant **l'antécédent de diverticulite, nous n'avons pas pu analyser cette variable dans l'ensemble de notre cohorte puisque cette information n'était recueillie que dans le registre REGATE**. Néanmoins, chez les patients traités par TCZ, nous n'avons **pas mis en évidence d'association entre un antécédent de diverticulose, de diverticulite ou de perforation digestive et la survenue d'une perforation digestive puisqu'aucun de ces patients n'a présenté de perforation digestive**. Ceci pourrait également s'expliquer par un **manque de puissance** lié au faible nombre de patient avec antécédent de diverticulose, de diverticulite ou de perforation digestive (respectivement 3,1% - 0,6% et 0,3%) inclus dans notre étude. Ce faible nombre d'antécédents digestifs peut s'expliquer par le fait que lors de l'inclusion des patients dans le registre REGATE, le risque de perforation digestive sous TCZ

était déjà identifié. Le TCZ n'était donc pas le choix préférentiel de biothérapie chez ces patients avec antécédent de diverticulose, de diverticulite, ou de perforation digestive.

Dans la population générale, d'autres facteurs comme l'**obésité, le tabagisme ou le co-traitement par opiacés** ont été identifiés **comme facteur de risque de perforation digestive**.

Aucune étude, en dehors de Strangfeld et al.(2) n'a rapporté l'IMC moyen ni le taux d'obésité (IMC moyen dans cette étude = 26,7 kg/m² ; et IMC moyen chez les patients uniquement traités par TCZ = 26,7+/-5,4 kg/m² et 23% d'obèses (définis par un IMC>30 kg/m²) dans la population totale ; 25% d'obèses chez les patients traités uniquement par TCZ). Dans cette étude, un IMC élevé n'était pas associé à la survenue d'une perforation digestive. Dans notre travail, **nous n'avons pas pu analyser ce facteur de risque, car la taille des patients n'était pas recueillie dans les registres**.

Concernant le tabagisme, **aucune étude dans la PR ne s'est intéressée à l'impact du tabac sur la survenue des perforations digestives**. Dans notre travail, le tabac était associé à la survenue d'une perforation digestive, uniquement chez les patients traités par RTX, en analyse uni- et multivarié (62,5% des patients ayant présenté une perforation digestive vs 22,7% des patients n'ayant pas présenté de perforation digestive, p=0,02 – OR =5,2 ; p=0,04).

Le traitement par opiacés n'a pas pu être analysé puisque cette donnée n'était pas recueillie dans les registres de la SFR. Par ailleurs, aucune étude dans la PR ne s'est intéressée à l'association entre le traitement par opiacés et la survenue de perforation digestive.

Enfin, notre étude a également identifié un **nouveau facteur de risque de perforation digestive**, jusqu'alors non connu : l'antécédent de cancer chez les patients traités par TCZ était associé à la survenue de perforation digestive en analyse uni- et multivariée (22,2% vs 5,3%, p=0,08 – OR=5,0, p=0,04). Néanmoins, devant le faible nombre de patients concernés (n=2 chez les patients ayant présenté une perforation digestive), et l'absence de concordance dans la littérature, ce résultat doit être interprété prudemment. Par ailleurs, dans notre travail, une longue durée d'évolution de la PR était un facteur protecteur de perforation digestive chez les patients traités par RTX. En effet, en analyse multivariée, le risque de perforation digestive diminuait de 1,4% par mois supplémentaire d'évolution de la PR. Ainsi, les patients traités par RTX pourraient être à risque de présenter une perforation digestive uniquement dans les premières années d'évolution de leur maladie.

Notre étude confirme l'existence d'une association entre l'âge élevé, la corticothérapie et l'exposition au tabac et les perforations digestives dans la PR. Notre travail n'a pas retrouvé d'association entre l'antécédent de diverticulite et les perforations digestives chez les patients traités par TCZ. Nous avons en revanche observé une association entre un antécédent de cancer et la survenue de perforation digestive, jusqu'alors non décrit dans la littérature.

Nous n'avons **pas retrouvé d'étude dans la littérature concernant l'identification de facteurs de risque de diverticulite dans la PR. Ainsi, à notre connaissance, notre étude est la première à avoir identifié des facteurs de risque de diverticulite dans la PR.**

Dans la population générale, les facteurs de risque identifiés de diverticulite sont : tous les facteurs augmentant la motilité colique et la pression intra colique (régime riche en viande, pauvre en fibre, activité physique faible...), le terrain génétique, un taux de vitamine D bas, une exposition alcoolotabagique, l'obésité et les traitements par AINS.

Parmi tous ces facteurs, seul le tabac a pu être analysé dans notre étude, puisqu'aucun autre facteur de risque usuel de diverticulite n'était recueilli dans les registres de la SFR. **L'exposition au tabac a été identifié comme facteur de risque de diverticulite uniquement chez la patients traités par RTX** (en analyse multivariée, OR = 7,1 ; p=0,006).

D'autres facteurs comme **l'âge ou le traitement par TCZ ont été identifiés comme facteurs de risque de diverticulite chez les PR dans notre étude.** Plus spécifiquement, la **dose plus élevée et la durée d'exposition plus fréquente à l'ABA ont été identifiées comme facteur de risque de diverticulite chez les patients traités par ABA** suggérant un effet propre au traitement par ABA. Les comorbidités et une activité de la maladie plus élevée durant le suivi étaient également associées aux diverticulites chez les patients traités par ABA.

Ces facteurs de risque de diverticulite dans la PR seront à confirmer par la réalisation d'autres études, incluant si possible les facteurs de risque de diverticulite connus dans la population générale. Nous souhaitons de plus souligner que malgré la mise en évidence d'un risque augmenté de diverticulite chez les patients traités par TCZ en comparaison aux patients traités par RTX ou ABA, nous n'avons pas mis en évidence de facteur de risque spécifique de diverticulite chez ces patients.

Nous avons identifié l'âge, et le traitement par TCZ comme facteurs de risque de diverticulite. Malgré la mise en évidence d'un risque augmenté de diverticulite chez les patients traités par TCZ en comparaison aux patients traités par RTX ou ABA, nous n'avons pas mis en évidence de facteur de risque spécifique de diverticulite chez ces patients.

Notre étude est la seconde étude rapportant la présentation clinique et paraclinique des perforations digestives sous TCZ. L'équipe de Strangfeld et al.(2) a rapporté que les tableaux clinique et paraclinique des perforations digestives chez les patients traités par TCZ étaient moins bruyants que ceux des patients traités par csDMARDs ou TNFi :

- 27% traités par TCZ présentaient une douleur abdominale contre 90% des patients traités par csDMARDs et 60% des patients traités par TNFi
- La majorité des patients présentant une perforation digestive sous csDMARDs ou TNFi avaient une CRP > 100 mg/L mais ce n'était le cas que pour 1 patient traité par TCZ.

Cependant, ces résultats n'étaient donnés qu'à titre indicatifs, sans comparaison statistique entre les groupes, et il est donc difficile de conclure dans cette étude quant au lien de causalité avec le TCZ. C'est pourquoi, dans notre travail, afin d'augmenter la puissance et de permettre la réalisation de tests statistiques comparatifs, nous avons analysé de façon groupée la présentation clinique et paraclinique de l'ensemble des événements digestifs présents dans notre travail (c'est-à-dire diverticulite et perforation digestive). Ainsi, **nous avons pu montrer que les présentations cliniques et paracliniques des diverticulites et des perforations digestives étaient statistiquement significativement moins bruyantes lorsqu'elles survenaient chez des patients traités par TCZ que chez des patients traités par RTX ou ABA :**

- Sur le plan clinique, nous ne retrouvons **pas de différence concernant la survenue de douleurs abdominales**. En revanche, les patients traités par **TCZ présentaient une température normale** (en moyenne T°C = 37,5°C) alors que les patients traités par RTX ou ABA présentaient de la fièvre (en moyenne T°C=38,6°C ; p=0,04). Par ailleurs, nous avons observé une **présentation atypique, à titre de constipation ou syndrome sub-occlusif chez environ 1/3 des patients traités par TCZ** alors qu'aucun des patients traités par RTX ou ABA n'a présenté de tels symptômes (p=0,008).
- Sur le plan biologique, notre étude **confirme l'absence de syndrome inflammatoire objectif chez les patients traités par TCZ**. En effet, leurs taux d'hémoglobine et de plaquettes restent stables, et leurs valeurs de CRP plus faibles (avec même 65% des patients traités par TCZ qui présentent une CRP < 10 mg/L au moment de l'événement digestif).

Nous avons également observé pour la première fois que les **diverticulites ou les perforations digestives survenaient plus précocement après la précédente perfusion de TCZ que d'ABA ou de RTX**

(survenue de l'EI dans les 25 jours en moyenne après perfusion de TCZ vs dans les 60 jours en moyenne après perfusion de RTX ou d'ABA, $p=0.01$). Ceci peut s'expliquer par la différence de demi-vie entre le RTX et le TCZ, mais il y avait autant d'événement (10 chacun) dans le groupe ABA que dans le groupe RTX, par conséquent cette différence ne devrait pas être aussi importante. Ceci pourrait également traduire un effet propre du TCZ, contrairement aux EI survenant chez les patients traités par ABA ou RTX qui pourraient être liés au hasard. Contrairement à l'étude de Strangfeld et al.(2) qui ne retrouvait pas de différence dans l'activité de la PR dans les mois précédant les perforations digestives survenues sous TCZ ou sous csDMARDs et TNFi (DAS28 dans les 6 mois précédant la perforation digestive = 3,5 ; 3,8 ; et 4,1 respectivement). Dans notre travail, **les patients présentant une diverticulite ou une perforation digestive sous TCZ avaient une activité de la maladie dans les 3 mois précédant l'EI plus faible que les patients traités par RTX ou ABA** (DAS 28 = 3,1 en moyenne versus 4,5 ; $p=0,008$). Ces deux derniers résultats seront **donc à confirmer** dans d'autres études.

Enfin, bien que ce résultat ne soit pas statistiquement significatif, nous souhaitons souligner que nous avons retrouvé **un taux de récurrence d'environ 20% chez les patients traités par TCZ** (bien que la survenue d'un EI digestif conduise à l'arrêt définitif du TCZ dans 70% des cas), alors qu'aucun patient n'a présenté de récurrence parmi ceux traités par RTX ou ABA. Ce résultat pourrait traduire un effet propre du TCZ. Par conséquent, ce résultat **suggère la nécessité d'arrêter le TCZ après la survenue d'une diverticulite ou d'une perforation, avec contre-indication relative à la reprise d'un traitement par TCZ, et avec surveillance rapprochée sur le plan digestif.**

Pour terminer, **notre travail n'a pas permis de mettre en évidence de facteurs prédictifs de perforation digestive chez les patients présentant une diverticulite, puisqu'en dehors d'une dose de corticoïdes légèrement plus élevée chez les patients ayant présenté une perforation digestive**, nous ne retrouvons pas de différence entre les diverticulites non perforées et les diverticulites perforées. En revanche, nous avons montré que **les perforations digestives sur autres étiologies (qu'une diverticulite) semblaient plus sévères**, avec une hémoglobine plus basse et une urée plus élevée, un recours plus fréquent aux laparotomies et liée à la survenue de 2 décès que les perforations digestives diverticulaires. Ainsi, une surveillance rapprochée s'impose chez les PR présentant une perforation digestive sur une étiologie différente d'une diverticulite.

Notre travail confirme que la présentation clinique et paraclinique des événements digestifs sous TCZ est plus insidieuse que celle des événements survenant sous RTX ou ABA. Nous avons également montré que ces événements digestifs survenaient plus précocement après la dernière perfusion sous TCZ et chez des patients avec une activité de la maladie plus faible. Ces résultats seront à confirmer dans d'autres études.

IV-A-6) Mortalité liée aux perforations digestives

Parmi l'ensemble des études retrouvées dans la littérature s'intéressant à la mortalité des perforations digestives, **notre étude est celle retrouvant le taux de mortalité le plus bas, que ce soit parmi tous les patients ayant présenté une perforation digestive tout traitement de fond confondu** (mortalité = 10,5% versus 13,9 à 32,4%), **ou uniquement chez les patients traités par TCZ** (11,1% versus 15,4 à 46%). Les résultats comparatifs concernant le taux de mortalité lié aux perforations digestives sont présentés dans le tableau 47.

Tableau 47 : Comparaison des taux de mortalité des perforations digestives dans notre étude aux données de la littérature

Etude	Notre étude	Strangfeld et al. (2)	Xie et al. (3)	Barbulescu et al. (4)	Zàvada et al.(51)
Mortalité					
- Parmi tous les patients ayant présenté une perforation digestive	10,5%	24%	32,4%	13,9%	29%
- Par les patients traités par TCZ ayant présenté une perforation digestive	11,1%	46%	15,4%	0	-
Définition	Dans les 30 jours	Dans les 30 jours	Dans les 90 jours	NR	Dans les 30 jours

NR = non reporté

L'étude retrouvant **le taux de mortalité le plus important sous TCZ est l'étude de Strangfeld et al. (2)** (estimé à 46%). Ce taux semblait supérieur au taux de mortalité global des perforations digestives retrouvé dans cette étude (24%, p=0,09). **Ceci pourrait s'expliquer par le nombre important de perforations digestives sans douleurs abdominales sous TCZ.** En effet, une étude récente s'est intéressée à la mortalité et plus particulièrement aux facteurs prédictifs de mortalité associés aux perforations digestives chez les patients atteints de maladie auto-immune (n=31 ; 16% de PR, 23% de lupus, 10% de sclérodémie, 3% de polymyosites, 3% de connectivites mixtes, 32% de vascularites, 3% de PPR et 3% de maladies de Still) (95). Le taux de survie global dans cette étude était similaire à celui rapporté dans les études précédemment citées (survie estimée à 65% durant l'hospitalisation et à 61% à 1 an). Dans cette étude, **l'absence de douleur abdominale était fortement prédictive de mortalité** (HR=5,6 [IC95 1.4-22.9]). Les autres facteurs prédictifs de mortalité dans cette étude étaient l'âge (HR=1,06 [1,01-1,11]), l'antécédent **d'insuffisance rénale chronique** (HR=6,9 [1,8-25,7]), la **vascularite** (HR=3,9 [1,1-13,6]), **l'élévation du taux d'urée** (HR=1,02 [1,01-1,04]), l'élévation du taux de **créatinine** (HR=1,4 [1,1-1,8]) et les perforations digestives **liées à un cancer** (HR=14,3 [1,9-105,1]). Dans notre

travail, nous avons souhaité analyser les taux d'urée et de créatinine chez les patients présentant une perforation digestive, car ils sont tous deux facteurs de mauvais pronostic lorsqu'ils s'élèvent au cours d'une perforation digestive (5). Néanmoins, nous avons rarement pu collecter cette information via notre fiche de recueil de donnée. Nous avons pu récupérer ces valeurs chez 10 patients ayant présenté une perforation digestive : les valeurs d'urée (moyenne 6,6 mmol/L (normes 2,5-7,6 mmol/L)), et de créatinine étaient normales (moyenne 59,7 μ mol/L (normes 50-120 μ mol/L)).

Ainsi, le faible taux de mortalité dans notre étude peut s'expliquer par des tableaux de perforation digestive moins sévères, pouvant être liés à un diagnostic précoce (délai diagnostique des diverticulites et des perforations digestives = 11 jours en moyenne) du fait d'une meilleure connaissance des risques de survenue de ce type d'EI chez nos patients.

Le taux de mortalité des perforations digestives dans notre travail était faible et moins important que celui décrit dans la littérature. Ceci pourrait s'expliquer par la chronologie des études, puisqu'au moment de l'inclusion des patients dans notre cohorte, le risque de perforation digestive sous TCZ était connu. Ainsi, les rhumatologues français étaient probablement plus sensibilisés, et les EI digestifs mieux dépistés et plus précocement pris en charge, conduisant à des présentations moins sévères.

IV-A-6) Interprétation des résultats

Notre travail suggère donc que chez des patients atteints de PR et à risque de diverticulite ou de perforation digestive (âge élevé, exposition tabagique, comorbidités importantes, antécédent de cancer/de diverticulite, co-traitement par CTC/AINS +/- opiacés ? faible activité physique ? régime pauvre en fibre ? terrain génétique), l'inhibition de l'IL-6 par le TCZ favoriserait la survenue de diverticulite par une modification de la motilité colique. Ces diverticulites, du fait du rôle de l'IL-6 dans l'inflammation pourraient évoluer à bas bruit et ainsi passer inaperçues. En raison d'un défaut de réparation de l'épithélium digestif, ces diverticulites pourraient plus facilement évoluer vers la perforation digestive, qui restera peu bruyante cliniquement et biologiquement, et pourra conduire au décès du patient (voir Figure 15).

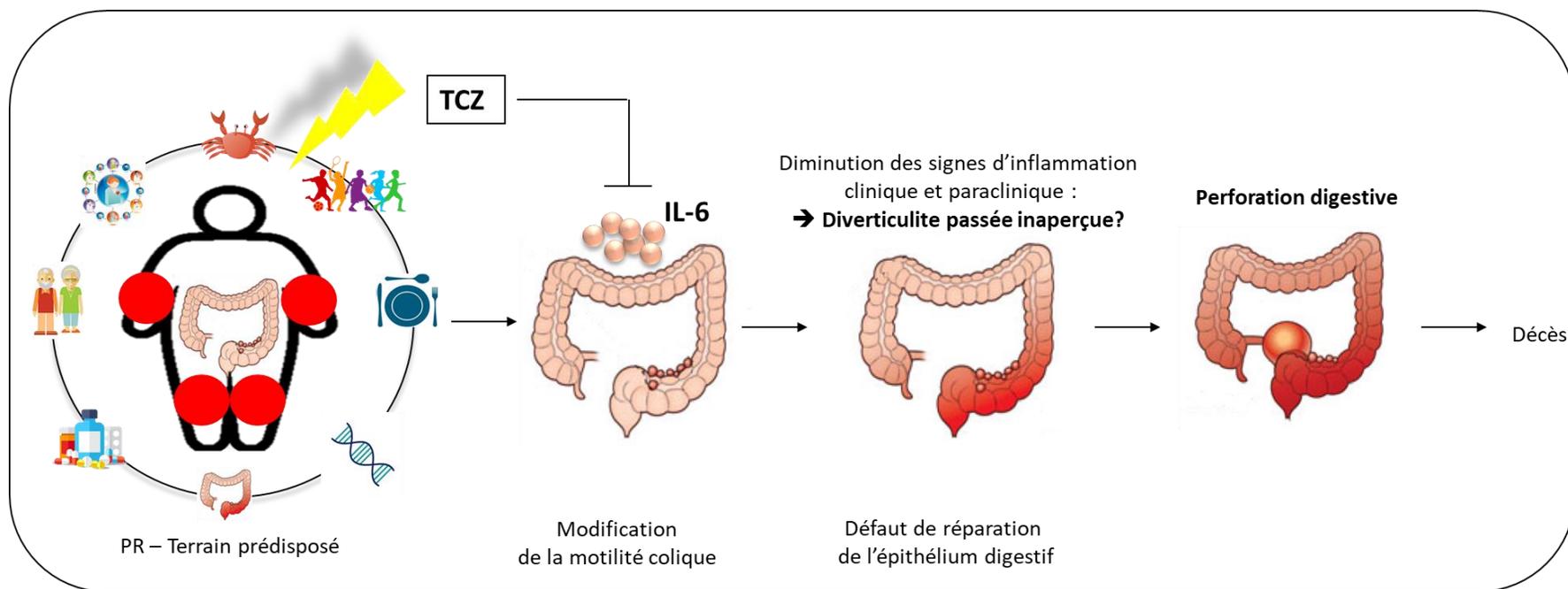


Figure 15 : Hypothèses physiopathologiques sur le risque de perforation digestive sous tocilizumab

IV-B) Intérêt et limite de l'utilisation d'un score de propension

L'originalité de notre travail réside dans l'utilisation d'un score de propension afin d'étudier la relation causale entre le TCZ et les perforations digestives. Dans cette seconde partie nous rappellerons des généralités sur les scores de propension et nous étudierons les avantages et les limites de l'utilisation d'un score de propension en général, et dans notre étude.

IV-B-1) Définition et histoire du score de propension

Un score de propension est **utile pour estimer la relation causale entre une exposition** (dans notre travail, « l'exposition au TCZ » et un événement (dans notre travail, « la survenue d'une perforation digestive » ou « la survenue d'une diverticulite ») **dans des études observationnelles en maîtrisant, par une seule covariable, les biais de confusion.** En effet, la méthode de référence pour évaluer une relation causale est l'essai contrôlé randomisé. L'exposition étant déterminée de manière aléatoire, aucun biais d'indication et aucune variable instrumentale (=variable qui influence l'exposition, par exemple « la préférence du médecin ») n'influence l'exposition. Les groupes exposés et non exposés auront également une répartition similaire des facteurs de confusion (=variables liées à la fois à l'exposition et à l'événement, par exemple « l'antécédent de diverticulite ») et des facteurs intermédiaires (=variable pouvant modifier la force du lien causal entre l'exposition et l'événement, sans pour autant déterminer l'exposition, par exemple « le traitement par CTC ») (96). Les essais contrôlés randomisés permettent donc, s'ils sont bien conduits, de conclure à une relation causale entre exposition et événement, puisque les co-variables sont normalement distribuées de façon aléatoire entre les groupes exposés et non exposés, puisque l'assignation au traitement se fait au hasard. Néanmoins, **les études observationnelles peuvent également être utiles pour analyser une relation causale (notamment pour analyser les « conditions en vraie vie » et pour étudier des événements nécessitant une longue durée d'exposition). Il faudra alors viser à maîtriser les variables pouvant biaiser l'estimation de la relation causale. Ceci est permis par l'utilisation d'un score de propension.**

Cette approche a été décrite pour la première fois par Rosenbaum et Rubin en 1983 (97). Depuis les années 2000, cette technique est **de plus en plus utilisée** (voir figure 16) (96).

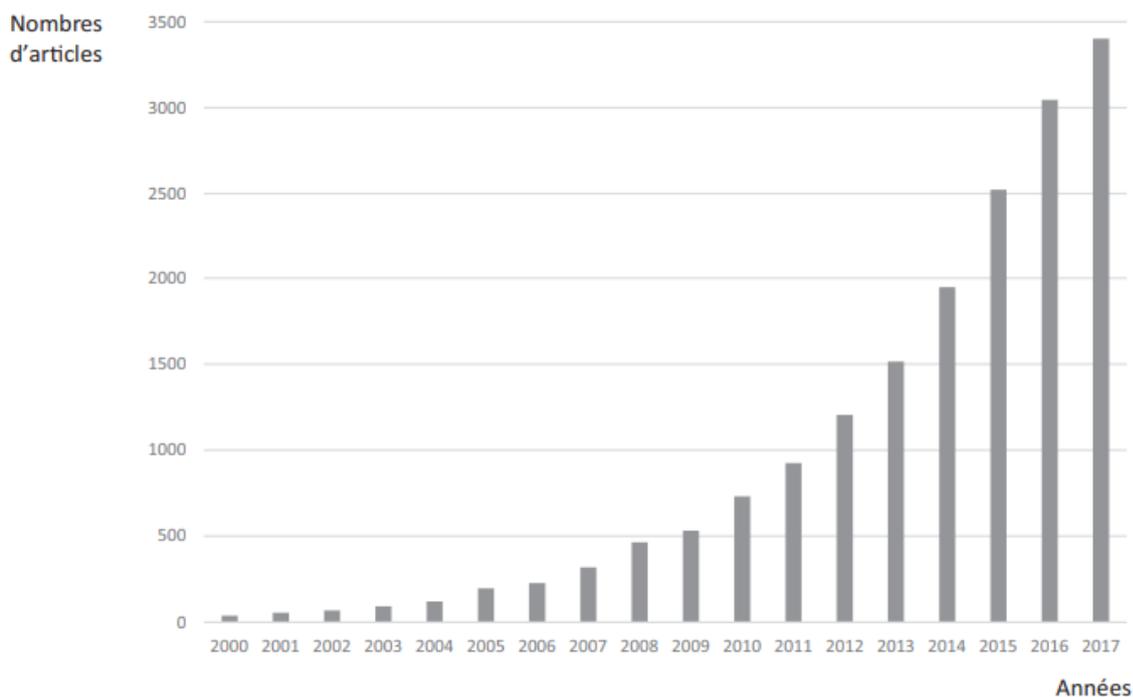


Figure 16 : Nombre d'articles publiés chaque année de 2000 à 2017 dans Medline mentionnant l'utilisation d'un score de propension, d'après Moulis et al.(96)

Définition : Le score de propension correspond à **la probabilité conditionnelle d'être exposé, pondérée par la présence des covariables. Sa valeur est donc comprise entre 0 et 1.** Les individus ayant un même score de propension ont donc la même probabilité d'être exposé. Ainsi, deux individus ayant un même score de propension auront des caractéristiques individuelles différentes, mais en moyenne toutes les variables prises en compte dans le calcul du score de propension seront équilibrées entre les deux groupes (exposés et non-exposés) (96).

Méthode de création : Le score de propension est **estimé par un modèle de régression logistiques** évaluant l'association entre les variables incluses dans l'étude et le statut exposé/non exposé (96).

Variables à inclure dans un score de propension : Certaines études suggèrent qu'il est préférable d'inclure toutes les variables observables disponibles dans le score de propension (98,99). Néanmoins, cette méthode est applicable uniquement sur des bases de données d'effectif très important et avec peu de données manquantes parmi l'ensemble des variables observables. En effet, pour rappel, les patients inclus dans une analyse pondérée sur un score de propension ne doivent avoir aucune variable incluse dans le score de propension manquante sous peine d'être exclus de l'analyse. Par conséquent, une méthode incluant l'ensemble des variables disponibles dans le score de propension pourra conduire à un surajustement, mais aussi mener à une perte de d'individus exposés ou non exposés ou chez qui sera survenu l'événement, rendant difficile l'analyse de la relation causale, qui devient alors imprécise et peu reproductible (100,101). Il est donc plutôt conseillé de **définir les covariables à inclure dans le score de propension à l'aide d'une revue de la littérature qui permettra d'identifier les facteurs de confusion**

déjà connus, et d'inclure également les variables influençant l'exposition ou la survenue de l'événement, mais de façon non prioritaire sur les facteurs de confusion (96).

Validité du score de propension : Une fois créé, il faut vérifier que le score de propension est efficace et qu'il permet bien d'équilibrer les variables incluses dans le score de propension entre les patients exposés et non-exposés. Ainsi, on devrait se trouver dans une situation comparable à un essai contrôlé randomisé avec une distribution similaire des variables (incluses dans le score de propension) entre chaque groupe. Pour ce faire, la méthode la plus fréquemment utilisée dans les études est le calcul d'une différence standardisée moyenne entre les patients exposés et non exposés après score de propension. On considère qu'une variable est bien équilibrée entre les 2 groupes si la différence standardisée moyenne entre les patients exposés et non-exposés est inférieure à 10% (102).

Utilisation du score de propension : Le score de propension peut être utilisé à des fins de stratification, d'appariement, d'ajustement dans un modèle de régression ou de pondération par l'inverse de probabilité de traitement (IPW) (96). Cette dernière méthode est la plus recommandée pour estimer directement l'effet d'un traitement sur un événement. Par cette méthode de pondération, chaque individu reçoit une pondération inverse de la probabilité d'avoir reçu le traitement : les patients exposés seront alors pondérés par un facteur correspondant à 1/score de propension, et les patients non-exposés seront pondérés par un facteur correspondant à 1/(1-score de propension) (102). Ceci crée alors deux populations virtuelles (appelées « pseudo-population ») : la première dans laquelle tous les patients seraient exposés et la seconde dans laquelle tous les patients seraient non-exposés (103). Par exemple pour chaque individu ayant un score de propension de 0,25 (probabilité d'un sur 4 d'être exposé), on crée un individu exposé et 3 individus non exposés, auxquels on assigne l'événement de l'individu princeps (96).

IV-B-2) Intérêt de l'utilisation d'un score de propension

Le score de propension permet donc d'aboutir à des « quasi-randomisations » dans les études observationnelles. Par conséquent, les études utilisant des scores de propension sont considérées comme ayant un haut niveau de preuve, proche de celui des essais contrôlés randomisés (104). L'utilisation d'un score de propension permet donc de conclure à l'effet d'un traitement en condition « de vraie vie » dans des études observationnelles, tout en s'affranchissant des biais de sélection (102). En effet, certains patients à risque sont souvent exclus des essais contrôlés randomisés (par exemple des patients aux antécédents de néoplasie ou avec des comorbidités importantes). L'utilisation d'un score de propension permet également d'étudier l'effet d'un traitement sur le « long terme » puisque les essais contrôlés randomisés ont généralement une période de suivi courte n'excédant pas 2 ans. Ainsi, tout en maîtrisant les éventuels facteurs de confusion, l'utilisation d'un score de propension permet de conclure

à l'effet d'un traitement en vraie vie sur le long terme. L'utilisation d'un score de propension, s'il est bien fait, permet donc de conclure de façon plus sûre à l'impact d'un traitement sur un événement puisque tous les facteurs de confusion seront pris en considération.

IV-B-3) Limite de l'utilisation d'un score de propension

La principale limite du score de propension est **qu'il n'inclut, par définition, que les variables présentes et recueillies**. Ainsi, certaines variables instrumentales, variables intermédiaires ou facteurs de confusion ne pourront pas être analysés. L'autre limite du score de propension est liée à **sa création et à la sélection des variables à inclure dans ce score**. En effet, afin de ne pas vouloir surestimer ou sous-estimer un effet d'un traitement, il faut, à priori sélectionner les variables de façon réfléchie, en se limitant aux variables impliquées dans l'exposition en priorité. Il est aussi nécessaire de n'inclure que des variables dont le recueil est fiable et complet afin de ne pas exclure de patient exposés chez qui l'événement serait survenu. Une autre limite du score de propension est liée aux **valeurs extrêmes du score de propension**. Dans la méthode de l'IPW, pour les scores de propension extrêmes, la pseudo population créée sera répliquée de nombreuses fois (par exemple pour un individu ayant un score à 0,01, 1 patient sera créé comme exposés, et 99 comme non-exposés). Ainsi, si un événement survenait au hasard chez un patient avec un score de propension extrême, aura un poids très important sur l'analyse des deux pseudo-populations et pourra donc biaiser les résultats.

IV-B-4) Discussion de la validité de notre score propension

Dans notre travail, plutôt que d'inclure l'ensemble des variables disponibles dans le score de propension (voir paragraphe IV-B-1 « variables à inclure dans le score de propension »), **nous avons préféré inclure uniquement les variables associées à l'exposition au TCZ après une analyse statistique de régression logistique**. Nous avons également **ajouté l'antécédent de diabète**, car il s'agissait pour nous, au vu des données de la littérature sur **son rôle favorisant les infections** et donc in extenso potentiellement les diverticulites, d'un facteur de confusion potentiel. Nous avons **également ajouté la durée d'exposition dans le score de propension même si celle-ci n'influence pas le choix du traitement par TCZ**. Mais l'inclusion de cette variable dans le score de propension **nous permettait d'inclure une notion de temporalité dans notre analyse, et d'avoir une durée d'exposition comparable entre les patients traités par TCZ et ceux traités par RTX ou ABA**. Le choix des co-variables incluses dans le score de propension nous semble correct. En effet, lors de l'étude de la validité de notre score de propension, **seules 3 variables sur 13 (=23%)** gardaient une différence moyenne standardisée entre les exposés au TCZ et les

non exposés au TCZ (c'est à dire ceux traités par ABA ou RTX) supérieure à 10% : le DAS-28 moyen durant le suivi, le nombre de csDMARDS antérieur, et la durée d'exposition au traitement. Concernant le DAS-28 moyen durant le suivi et la durée d'exposition au traitement, ce résultat nous semble **cohérent car ce ne sont pas des variables d'inclusion et n'influence donc à priori pas le choix du traitement de fond initial**. Néanmoins, ces variables nous semblaient importantes à prendre en compte puisque pour comparer la survenue d'un événement digestif, il était primordial que nos patients puissent avoir **une durée d'exposition et une activité de la maladie durant le suivi similaire afin d'être surs que ces variables ne soient pas à l'origine de la différence observée**. De plus, concernant le DAS28 moyen durant le suivi et le nombre de csDMARDS antérieur, les différences moyennes standardisées entre les exposés et les non exposés étaient très importantes avant pondération sur l'IPW (respectivement supérieures à 80% et 50%). **La pondération sur l'IPW permettait de réduire considérablement cette différence standardisée** (respectivement à 22% et 12%) ce qui est déjà une amélioration importante des distributions de ces 2 covariables dans notre travail, même si ces différences restent supérieures à 10%. Enfin, la pondération sur l'IPW n'influence que peu la différence moyenne standardisée de durée d'exposition (11,5% avant et 13,8% après pondération). Ainsi, ce résultat suggère que la durée d'exposition n'est pas vraiment associée ni à l'exposition ni à la survenue d'un événement digestif. Ce d'autant que les études des essais contrôlés randomisés n'ont pas trouvé d'impact de la durée d'exposition sur la survenue d'un événement.

Une autre limite de notre score de propension **est liée à la disponibilité des données dans les registres**:

- Devant l'absence de recueil des **antécédents de diverticulose, de diverticulite ou de perforation digestive**, ces variables instrumentales n'ont pas pu être prises en compte dans le score de propension
- Devant l'absence de recueil de **l'IMC, de l'exposition à l'alcool et du fait que l'exposition au tabac** soit une variable recodée dans la liste des antécédents du patient saisis manuellement donc peu fiables, ces facteurs de confusion n'ont pas pu être pris en compte dans le score de propension
- Devant l'absence de recueil de **l'exposition aux AINS** ou aux opiacés, ces facteurs de confusion n'ont pas pu être pris en compte dans le score de propension.

Enfin, dans notre travail, devant le faible nombre d'événement survenu durant la période de suivi, nous n'avons pas exclu les valeurs extrêmes du score de propension.

Bien que la méthode du score de propension ne soit pas parfaite, cette approche nous a permis de confirmer l'association entre le traitement par TCZ et la survenue de perforation digestive. Cette approche constitue une force pour notre travail, ce d'autant que ce score de propension a été construit uniquement par rapport à l'exposition et que nos groupes exposés/non-exposés sont plutôt comparables après pondération sur score de propension. Il faut néanmoins garder en mémoire que certaines variables associées à la survenue de perforations digestives (comme l'antécédent de diverticulite) n'ont pas pu être incluses dans le score de propension et qu'il reste donc des facteurs de confusion dans notre travail.

IV-C) Forces et limites de l'étude

IV-C-1) Forces

Une des principales forces de notre étude est qu'il s'agit **d'une large cohorte suivie prospectivement et multicentrique** reflétant la vraie population des patients atteints de PR en France et traités par TCZ, RTX et ABA. Le recueil des données a été réalisé avec des **questionnaires standardisés commun à tous les centres**, remplis par des **investigateurs expérimentés**.

De plus, nous avons pu caractériser au mieux les EI digestifs survenus dans ces registres en identifiant de façon large tous les événements digestifs survenus dans le suivi de ces registres, et en récupérant des informations plus précises. Ceci nous a permis, d'une part de **valider (après validation interne et externe) les événements digestifs d'intérêts correspondant réellement à une perforation digestive ou une diverticulite**. Et d'autre part, d'étudier et d'analyser les différences cliniques et paracliniques des EI digestifs survenus sous TCZ en comparaison aux EI digestifs survenus sous RTX et ABA.

Une autre principale force de notre étude réside dans **l'utilisation d'un score de propension** pour analyser la relation causale entre l'exposition au TCZ et la survenue d'une diverticulite ou d'une perforation digestive. L'utilisation de ce score nous a permis de confirmer le risque de perforation digestive sous TCZ décrit dans la littérature. Sans l'analyse pondérée sur score de propension, notre travail n'aurait pas permis de confirmer ce résultat, puisque l'analyse brute du risque de perforation digestive sous TCZ en comparaison au RTX et à l'ABA ne retrouvait pas de surrisque. Ce résultat suggère que du fait du caractère observationnel de notre étude (et probablement des 2 autres études ayant montré ce risque dans la littérature (2,3)), de nombreux facteurs de confusion liés à l'utilisation du TCZ comme traitement de fond dans la PR pourraient sous-estimer le risque de perforation digestive liée au TCZ dans la PR.

Une des principales forces de notre travail est liée à **la concordance importante de nos résultats avec les données de la littérature** (que ce soit pour les taux d'incidence similaires, un risque de perforation digestive sous TCZ similaire, ou des facteurs de risque de perforation digestive similaire).

Enfin, une autre force de notre travail est liée à **son originalité**, puisque nous sommes les premiers à s'intéresser au risque de diverticulite dans la PR et à identifier un risque de diverticulite dans la PR. Ce d'autant que les autres études s'intéressant aux perforations digestives sous TCZ n'ont jamais présenté d'analyse sur l'étiologie de ces perforations digestives, et que notre travail confirmait bien un surrisque de perforation diverticulaire sous TCZ (et non pas de perforation digestive liée à une autre étiologie) uniquement.

La principale limite de notre étude est liée à son design, puisqu'il s'agissait d'une étude observationnelle de cohorte, donc sujette à de **nombreuses données manquantes**. Par ailleurs, en plus des données manquantes (données prévues dans le recueil des registres mais non renseigné pour certains patients), il existe également une limite liée aux **données non recueillies** (non prévue dans le recueil de données au préalable). C'est le cas pour de nombreux facteurs de risque de diverticulite ou de perforations identifiés dans la littérature comme l'antécédent de diverticulite, le traitement par AINS, l'obésité qui n'ont pas pu être analysés comme facteurs de risque potentiels de diverticulite ou de perforation digestives chez les patients traités par TCZ mais qui n'ont pas non plus été pris en compte dans l'élaboration du score de propension, rendant notre conclusion discutable.

Le **faible nombre d'événement digestif** observé dans le suivi des patients traités par TCZ, RTX ou ABA constitue une autre limite, rendant difficile la mise en évidence de facteurs de risque de diverticulite ou de perforations digestives par **manque de puissance**. La faible incidence de perforation digestive constitue cependant un élément rassurant.

Une autre limite de notre étude réside toujours dans son design puisque les patients n'étaient **pas randomisés dans les différents groupes de traitement**. Ceci peut être à l'origine d'un biais de sélection et de facteurs de confusion. Néanmoins, cette limite a été prise en compte par l'analyse avec score de propension.

La caractérisation des diverticulites et perforations digestives a été recueillie de façon **rétrospective, pouvait être à l'origine d'un biais d'information**. En effet, même si les données du dossier médical informatisé sont collectées de façon prospective, l'absence de standardisation des observations médicales au moment de l'événement empêche un recueil exhaustif. Ce d'autant que l'événement d'intérêt étant un événement digestif et non rhumatologique, les patients n'ont pas toujours été vus dans le service ou même dans l'hôpital universitaire correspondant, au moment de la perforation, rendant le recueil de ces données imprécis et entraîne un certain nombre de données manquantes, notamment concernant les présentations cliniques et biologiques de ces EI digestifs.

L'absence de groupe contrôle de PR traités uniquement par csDMARDs ou par TNFi rend également difficile l'interprétation de nos résultats puisqu'il s'agit des gold standards utilisés pour étudier l'effet du TCZ sur les perforations digestives dans la littérature. Néanmoins, même si nos comparateurs sont différents, nous retrouvons des incidences comparables et un effet comparable avec une augmentation du risque multipliée par 3-4.

Enfin, nos résultats **ne peuvent se généraliser à l'ensemble des patients atteints de PR puisque la plupart de nos patients étaient en échec d'au moins un bDMARDs antérieur**. Ceci rend nos résultats difficilement applicables pour les patients naïfs de biothérapie.

IV-D) Perspectives

IV-D-1) Mise en place de mesures préventives

Notre travail, ainsi que les données de la littérature, a permis d'identifier certains facteurs de risque de perforations digestives (corticothérapie, antécédent de diverticulite, co-traitement par AINS, antécédent de cancer, obésité...). Ainsi, **il paraît maintenant plus simple d'identifier les patients à risque de perforations digestives**. Ces patients, bien que n'ayant pas de contre-indications formelles à un traitement par TCZ, devront être traités de façon prudente par TCZ et surveillés de façon rapproché. Par ailleurs, devant les résultats de notre étude qui confirme un risque plus important de perforation digestive chez les patients traités par TCZ associé à un tableau clinique insidieux, il paraît nécessaire **d'éduquer les patients traités par TCZ sur ce risque, ses signes d'alerte** (notamment tableau sub-occlusif) **et ses facteurs de risque** (notamment les sensibiliser à la non-automédication par AINS ou corticothérapie). Il pourrait également être intéressant **d'éduquer les médecins traitants** qui ne sont pas toujours au courant de ce risque spécifique sous TCZ. Par ailleurs, il paraît également important de **sensibiliser les chirurgiens digestifs** sur le risque de diverticulite et de perforation digestive chez les patients traités par TCZ afin de diminuer le délai diagnostique de ces événements digestifs et éventuellement de prévenir les complications des diverticulites chez nos patients.

Enfin, dans la littérature, plusieurs **mesures préventives sont proposées pour prévenir les récurrences de diverticulite ou de perforation digestives** : régime riche en fibre et pratique d'une activité sportive (76-78), traitements antispasmodiques ou anticholinergiques, certains traitements comme la méسالazine ou rifaximine associés à des lactobacilles, ou sigmoïdectomie prophylactique pour le moment recommandée chez les patients ayant présenté au moins 2 épisodes de diverticulite (105). Ces mesures pourraient également être intéressantes à discuter chez nos patients traités par TCZ afin de prévenir la survenue d'une diverticulite ou d'une perforation digestive. Ainsi, **nous pourrions envisager de proposer systématiquement une consultation de chirurgie digestive chez les patients déjà identifiés comme à risque de perforation digestive et pour lesquels nous souhaitons introduire le TCZ**.

Le risque de perforation digestive liée au TCZ semble maintenant bien établi. Le TCZ a également montré son efficacité dans le traitement des **vascularites à cellules géantes** (106). Jusqu'à présent, on retrouvait peu de données dans la littérature concernant le risque de perforation chez ces patients, pourtant plus âgés et traités par de fortes doses de corticoïdes à l'instauration du traitement. **Une étude récente vient cependant de confirmer une augmentation du risque de perforation digestive chez ces patients** (107). Cette équipe a comparé la tolérance du TCZ chez les patients traités pour une maladie de Horton (n=149) à partir des données de l'étude GIIACTA, et chez les patients traités pour une PR (n=7646) à partir des données des essais cliniques du TCZ. Les patients atteints de vascularite à cellules géantes étaient plus âgés (70 vs 52 ans) et tous étaient traités par corticoïdes (vs 54% des patients PR) et à des doses plus élevées que celles reçues par les patients traités pour une PR (dose moyenne journalière de corticoïdes = 35 mg/j vs 8,6 mg/j). L'incidence des perforations digestives chez les patients atteints de vascularite à cellules géantes traités par TCZ était 5 fois plus importante que celle observée chez les patients atteints de PR (5,5/1000 patients-années vs 1,1/1000 patients-années). Ainsi, à l'avenir **il faudra être particulièrement vigilant sur le risque de perforation digestive dans cette population plus âgée et plus fréquemment traité par corticoïde à des doses plus élevées. On pourrait également envisager d'étudier le risque de perforation digestive chez ces patients traités par TCZ en comparaison à une corticothérapie prolongée.**

Par ailleurs, récemment un second anticorps monoclonal ciblant l'IL-6 récepteur, le **sarilumab** a été mis sur le marché. Pour le moment, **il ne semble pas qu'il y ait de signal d'alerte sur un surrisque de perforation digestive lié à ce traitement.** En effet, on retrouve deux études dans la littérature s'intéressant aux données de tolérance des essais cliniques du sarilumab (108,109). La première étude présente les données de tolérance poolées des patients ayant reçu au moins 1 dose de sarilumab dans différents essais cliniques (108), représentant 3 358 patients avec une exposition de 9 000 patients-années. Dans cette étude, aucune perforation digestive n'est survenue. La seconde étude présente les données de tolérance de l'étude MOBILITY avec l'étude d'extension (EXTEND) en ouvert, des patients ayant reçu du sarilumab à la dose de 150 mg toutes les 2 semaines (n=300), à la dose de 200 mg toutes les 2 semaines (n=294) ou du placebo (n=307) en association au méthotrexate (109). Dans cette étude, 5 cas de perforations digestives sont survenus chez les patients traités par sarilumab (2 perforation hautes et 3 basses), correspondant à une incidence de 1 cas pour 1000 patients-années. Les données concernant les perforations digestives chez les contrôles ne sont pas présentées dans cette dernière étude. Néanmoins, **ces 2 études sont plutôt rassurantes quant au risque de perforation digestive sous sarilumab. Il est cependant important de noter que les patients ayant un antécédent de diverticulite étaient exclus des essais cliniques. Ainsi, cette absence de risque de perforation digestive sous**

sarilumab sera à confirmer. Et si elle se confirme, il faudra réaliser de nouvelles études pour comprendre pourquoi il existe un surrisque chez les PR traités par TCZ et non pas celles traitées par sarilumab.

Conclusion

Parmi les patients inclus dans les registres de la SFR, l'incidence des diverticulites et des perforations digestives était supérieure chez les patients traités TCZ que chez ceux traités par RTX et ABA, avec une incidence de diverticulite estimée à 5,3/1000 patients-années et de perforation digestive estimée à 2,3/1000 patients-années. Dans notre travail, l'âge, le traitement par TCZ, l'exposition tabagique et l'index de comorbidité de Charlson étaient identifiés comme facteurs de risque de diverticulite ; et l'âge, l'exposition tabagique et l'antécédent de néoplasie étaient identifiés comme facteurs de risque de perforation digestive. En analyse pondérée sur l'inverse du score de propension, notre travail confirmé une augmentation du risque de perforation digestive chez les patients atteints de PR et traités par TCZ en comparaison aux patients traités par RTX ou ABA (risque multiplié par 3,4). Notre travail a également mis en évidence un surrisque de diverticulite chez ces patients (risque multiplié par 4). Par ailleurs, dans une analyse en sous-groupe nous confirmions une augmentation du risque de perforation digestive liée à une diverticulite mais pas à une autre étiologie chez les patients traités par TCZ. Nous avons également montré que les patients présentant des EI digestifs sous TCZ avaient des tableaux clinico-biologiques moins bruyant que les patients traités par RTX ou ABA. Ainsi, l'augmentation du risque de perforation digestive chez les PR traitées par TCZ pourrait s'expliquer par une augmentation du risque de diverticulite avec présentation clinico-biologique atypique, se compliquant donc préférentiellement de perforation diverticulaire. Notre travail suggère donc la mise en place de mesures préventives afin de prévenir les diverticulites et les perforations digestives chez les patients traités par TCZ. D'autres études devront confirmer ce risque lié au traitement ciblant l'IL-6, en s'intéressant notamment au risque de perforation sous sarilumab ou chez les patients traités par TCZ pour une vascularite à cellules géantes.

Table des illustrations

A) Figure :

Figure 1 : Anatomie du système digestif	24
Figure 2 : Anatomie de la paroi musculaire du colon.....	25
Figure 3: Etiologies des péritonites secondaires sur perforation digestive, d'après Ross et al. 2018 (7)..	29
<i>Figure 4 : Physiopathologie de la maladie diverticulaire</i>	32
<i>Figure 5: Illustration de l'influence multifactorielle sur le développement d'une diverticulite à travers le temps, d'après Søreide et al. 2016 (13)</i>	36
Figure 6: Classification de Hinchey (perforation digestive sur diverticulite) – tiré de Jacobs D et al. (11)	38
Figure 7: Risque de perforation digestive sur diverticulite en fonction des traitements : forest plot tiré de la méta-analyse de Kvasnovsky et al [10].....	41
Figure 8 : Organisation de la barrière intestinale, d'après Peterson et al. (71).....	60
Figure 9 : Régulation tolérologique dépendant de l'IL-10 survenant lors de la rencontre d'un micro-organisme de la flore commensale, d'après Zhou et al. (76).....	62
Figure 10 : Aperçu général de l'immunité de la muqueuse intestinale contre les agents pathogènes intestinaux et les micro-organismes de la flore commensales, d'après Perez-Lopez et al. (73)	63
Figure 11: Action des cytokines sur la muqueuse digestive, d'après Andrews et al.(72)	65
Figure 12 : Identification des événements indésirables (EI) par registre TCZ = tocilizumab ; ABA = abatacept ; RTX = rituximab ; EI _{tot} = EI totaux ; ARC = attaché de recherche clinique ; TTT = traitement ; UGD = ulcère gastroduodéal	91
Figure 13 : Balance des variables après pondération sur l'inverse de score de propension (IPW)	120
Figure 14 : Représentation graphique : Incidence et risque de diverticulite et de perforation digestive sous TCZ en comparaison aux autres biothérapie (RTX et ABA poolés) (A), au RTX (B), et à l'ABA (C) dans la cohorte globale (OR, en gris) et dans la cohorte pondérée sur score de propension (pOR en noir) ...	123
Figure 15 : Hypothèses physiopathologiques sur le risque de perforation digestive sous tocilizumab ..	164
Figure 16 : Nombre d'articles publiés chaque année de 2000 à 2017 dans Medline mentionnant l'utilisation d'un score de propension, d'après Moulis et al.(96).....	166

B) Tableaux :

Tableau 1: Définitions du spectre de la maladie diverticulaire.....	31
<i>Tableau 2: Facteurs associés à la pathogénèse de la maladie diverticulaire, d'après Schieffer KM et al. 2018 (20)</i>	33
Tableau 3: Facteurs de risque de perforations digestives sur diverticulite classés par mécanismes physiopathologiques d'après Morris et al. (39)	39
Tableau 4 : Incidence des perforations gastro-intestinales hospitalisées chez PR traités par biothérapie, méthotrexate et corticothérapie orale. D'après Curtis et al. 2011(43)	44
Tableau 5: Facteurs de risque de perforation digestive dans la PR, d'après Curtis et al. (44), Strangfeld et al. (2) et Xie et al. (3)	47
Tableau 6: Incidence des perforations digestives en fonction des différents traitements de fond dans la PR.....	48
Tableau 7: Incidence des perforations digestives sous tocilizumab par intervalle de 6 mois, d'après Genovese et al. 2013 (53).....	49
Tableau 8 : Incidence des perforations digestives dans l'étude post-marketing de Curtis et al.(56)	50
Tableau 9: Risque de perforation digestive chez les patients traités par tocilizumab en comparaison aux patients traités par csDMARDs ou anti-TNF α	52

Tableau 10: Risque de perforation digestive chez les patients traités par anti-TNF en comparaison aux patients traités par csDMARDs	54
Tableau 11: Risque de perforation digestive chez les patients traités par rituximab en comparaison aux patients traités par anti-TNF	55
Tableau 12: Risque de perforation digestive chez les patients traités par abatacept en comparaison aux patients traités par anti-TNF	56
Tableau 13 : Action des cytokines sur la muqueuse digestive, d'après Andrews et al.(72).....	64
Tableau 14: Termes retenus pour rechercher les événements type perforation gastro-intestinale dans les registres.....	80
Tableau 15 : Caractéristiques des patients - Population totale - Données liées au traitement de fond ...	84
<i>Tableau 16 : Caractéristiques des patients - Population totale - Données médicales des patients</i>	<i>86</i>
Tableau 17 : Caractéristiques des patients - Population totale - Données de la polyarthrite rhumatoïde	87
Tableau 18 : Caractéristiques des patients - Population totale - Données de la polyarthrite rhumatoïde à Baseline	88
Tableau 19 : Caractéristiques des patients - Population totale - Données de la polyarthrite rhumatoïde durant le suivi.....	89
Tableau 20: Nombres d'événements indésirables par registres.....	90
Tableau 21 : Facteurs de risque de survenue d'une diverticulite - Analyse univariée (page 100 à 103) ..	93
Tableau 22 : Facteurs de risque de survenue d'une diverticulite - Analyse multivariée	98
Tableau 23 : Facteurs de risque de survenue d'une perforation digestive (toutes causes) - Analyse univariée (page 107 à 110).....	100
Tableau 24 : Facteurs de risque de survenue d'une perforation digestive (toutes causes) - Analyse multivariée	104
<i>Tableau 25 : Facteurs de risque de survenue d'une perforation digestive sur diverticulite - Analyse univariée (page 113 à 116).....</i>	<i>106</i>
Tableau 26 : Facteurs de risque de survenue d'une perforation digestive sur diverticulite - Analyse multivariée	110
<i>Tableau 27 : Facteurs de risque de survenue d'une perforation digestive sur autres étiologies - Analyse univariée (page 119 à 121).....</i>	<i>112</i>
Tableau 28 : Facteurs de risque de survenue d'une perforation digestive sur autres étiologies - Analyse multivariée	114
Tableau 29: : Incidence des événements indésirables d'intérêt (en cas pour 1000 patients-années) par registre	115
Tableau 30 : Risque de survenue d'événements indésirables par registre (OR)	116
Tableau 31 : Risque de survenue d'événements indésirables par registres (IRR)	117
Tableau 32 : Variables associées au traitement par TCZ.....	118
Tableau 33 : Distribution des variables et calcul des différences moyennes standardisées chez les patients traités par TCZ (tocilizumab) et ceux non traités (traités par RTX (rituximab) ou ABA (abatacept))	119
Tableau 34 : nombre d'événements indésirables (EI) pris en compte dans la cohorte pondérée sur score de propension	120
Tableau 35 : Risque de survenue d'événements indésirables sous tocilizumab (n=1118) en comparaison au rituximab et à l'abatacept (n=2521) uniquement chez les patients chez qui le score de propension est calculable (mais non pondéré)	121
Tableau 36 : Risque de survenue d'événements indésirables par registre pondéré sur score de propension	122
Tableau 37 : Description clinique et paraclinique des événements indésirables (EI) digestifs (=diverticulites et perforations)	125
Tableau 38 : Comparaison des diverticulites perforées et des diverticulites non perforées	129

Tableau 39 : Comparaison des perforations digestives secondaires à une diverticulite et des perforations digestives secondaires à une autre étiologie	133
Tableau 40 : Description des patients ayant présenté une diverticulite (perforées et non perforées) ..	137
Tableau 41 : Description des patients ayant présenté une perforation digestive (quel que soit l'étiologie)	142
Tableau 42 : Nombre de décès liés aux EI digestifs dans les registres.....	146
Tableau 43 : Comparaison de la cohorte des registres de la SFR aux résultats des cohortes utilisées pour analyser le risque de perforation digestive dans la PR	149
Tableau 44 : Comparaison des patients traités par TCZ dans notre étude et des patients traités par TCZ dans les cohortes utilisées pour analyser le risque de perforations digestives sous TCZ.....	151
Tableau 45 : Comparaison de l'incidence (estimée en nombre de cas/1000 patients-années) des perforations digestives dans notre étude aux données de la littérature	152
Tableau 46 : Comparaison entre le risque de perforation digestive sous TCZ dans notre étude et celui identifié dans la littérature.....	154
Tableau 47 : Comparaison des taux de mortalité des perforations digestives dans notre étude aux données de la littérature.....	162

Bibliographie

1. Hart AR, Kennedy HJ, Stebbings WS, Day NE. How frequently do large bowel diverticula perforate? An incidence and cross-sectional study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000 Jun;12(6):661–5.
2. Strangfeld A, Richter A, Siegmund B, Herzer P, Rockwitz K, Demary W, et al. Risk for lower intestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in comparison to treatment with other biologic or conventional synthetic DMARDs. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jul 12;
3. Xie F, Yun H, Bernatsky S, Curtis JR. Risk for Gastrointestinal Perforation among Rheumatoid Arthritis Patients receiving Tofacitinib, Tocilizumab, or other Biologics. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2016 Nov;68(11):2612–7.
4. Barbulescu A, Askling J, Frisell T, Artis OBO. OP0231 Gastro-intestinal perforations among rheumatoid arthritis patients treated with biologic dmards: a nationwide swedish cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun 1;77(Suppl 2):164–5.
5. Anaya DA, Nathens AB. Risk factors for severe sepsis in secondary peritonitis. *Surg Infect*. 2003;4(4):355–62.
6. Langell JT, Mulvihill SJ. Gastrointestinal perforation and the acute abdomen. *Med Clin North Am*. 2008 May;92(3):599–625, viii–ix.
7. Ross JT, Matthay MA, Harris HW. Secondary peritonitis: principles of diagnosis and intervention. *BMJ*. 2018 18;361:k1407.
8. Isomoto H, Shikuwa S, Yamaguchi N, Fukuda E, Ikeda K, Nishiyama H, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a large-scale feasibility study. *Gut*. 2009 Mar;58(3):331–6.
9. Barrett ML, Hines AL, Andrews RM. Trends in Rates of Perforated Appendix, 2001–2010: Statistical Brief #159. In: *Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs [Internet]*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006 [cited 2019 Jul 21]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169006/>
10. Samedì K, Fuller G, Bolus R, Cohen E, Vu M, Shah R, et al. Long-term risk of acute diverticulitis among patients with incidental diverticulosis found during colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2013 Dec;11(12):1609–13.
11. Jacobs DO. Clinical practice. Diverticulitis. *N Engl J Med*. 2007 Nov 15;357(20):2057–66.
12. Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology*. 2012 Nov;143(5):1179–1187.e3.
13. Sjøreide K, Boermeester MA, Humes DJ, Velmahos GC. Acute colonic diverticulitis: modern understanding of pathomechanisms, risk factors, disease burden and severity. *Scand J Gastroenterol*. 2016 Dec;51(12):1416–22.
14. Bharucha AE, Parthasarathy G, Ditah I, Fletcher JG, Ewelukwa O, Pendlimari R, et al. Temporal Trends in the Incidence and Natural History of Diverticulitis: A Population-Based Study. *Am J Gastroenterol*. 2015 Nov;110(11):1589–96.
15. Etzioni DA, Mack TM, Beart RW, Kaiser AM. Diverticulitis in the United States: 1998-2005: changing patterns of disease and treatment. *Ann Surg*. 2009 Feb;249(2):210–7.

16. Kozak LJ, DeFrances CJ, Hall MJ. National hospital discharge survey: 2004 annual summary with detailed diagnosis and procedure data. *Vital Health Stat* 13. 2006 Oct;(162):1–209.
17. Kvasnovsky CL, Papagrigroriadis S, Bjarnason I. Increased diverticular complications with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and other medications: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. 2014 Jun;16(6):O189-196.
18. Tursi A, Brandimarte G, Elisei W, Giorgetti GM, Inchingolo CD, Danese S, et al. Assessment and grading of mucosal inflammation in colonic diverticular disease. *J Clin Gastroenterol*. 2008 Jul;42(6):699–703.
19. Tursi A, Brandimarte G, Elisei W, Inchingolo CD, Aiello F. Epithelial cell proliferation of the colonic mucosa in different degrees of colonic diverticular disease. *J Clin Gastroenterol*. 2006 Apr;40(4):306–11.
20. Schieffer KM, Kline BP, Yochum GS, Koltun WA. Pathophysiology of diverticular disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jul;12(7):683–92.
21. Strate LL, Erichsen R, Baron JA, Mortensen J, Pedersen JK, Riis AH, et al. Heritability and familial aggregation of diverticular disease: a population-based study of twins and siblings. *Gastroenterology*. 2013 Apr;144(4):736-742.e1; quiz e14.
22. Granlund J, Svensson T, Olén O, Hjern F, Pedersen NL, Magnusson PKE, et al. The genetic influence on diverticular disease--a twin study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 May;35(9):1103–7.
23. Maguire LH, Song M, Strate LE, Giovannucci EL, Chan AT. Higher serum levels of vitamin D are associated with a reduced risk of diverticulitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2013 Dec;11(12):1631–5.
24. Humes DJ, Ludvigsson JF, Jarvholm B. Smoking and the Risk of Hospitalization for Symptomatic Diverticular Disease: A Population-Based Cohort Study from Sweden. *Dis Colon Rectum*. 2016 Feb;59(2):110–4.
25. Tønnesen H, Engholm G, Møller H. Association between alcoholism and diverticulitis. *Br J Surg*. 1999 Aug;86(8):1067–8.
26. Strate LL, Liu YL, Aldoori WH, Syngal S, Giovannucci EL. Obesity increases the risks of diverticulitis and diverticular bleeding. *Gastroenterology*. 2009 Jan;136(1):115-122.e1.
27. Strate LL, Liu YL, Aldoori WH, Giovannucci EL. Physical activity decreases diverticular complications. *Am J Gastroenterol*. 2009 May;104(5):1221–30.
28. Strate LL, Liu YL, Huang ES, Giovannucci EL, Chan AT. Use of aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs increases risk for diverticulitis and diverticular bleeding. *Gastroenterology*. 2011 May;140(5):1427–33.
29. Humes DJ, Simpson J, Smith J, Sutton P, Zaitoun A, Bush D, et al. Visceral hypersensitivity in symptomatic diverticular disease and the role of neuropeptides and low grade inflammation. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. 2012 Apr;24(4):318-e163.
30. Tursi A, Elisei W, Giorgetti GM, Inchingolo CD, Nenna R, Picchio M, et al. Expression of basic fibroblastic growth factor, syndecan 1 and tumour necrosis factor α in resected acute colonic diverticulitis. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. 2014 Mar;16(3):O98-103.

31. Daniels L, Budding AE, de Korte N, Eck A, Bogaards JA, Stockmann HB, et al. Fecal microbiome analysis as a diagnostic test for diverticulitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2014 Nov;33(11):1927–36.
32. Shabanzadeh DM, Wille-Jørgensen P. Antibiotics for uncomplicated diverticulitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11:CD009092.
33. Daniels L, Ünlü Ç, de Korte N, van Dieren S, Stockmann HB, Vrouwenraets BC, et al. Randomized clinical trial of observational versus antibiotic treatment for a first episode of CT-proven uncomplicated acute diverticulitis. *Br J Surg*. 2017 Jan;104(1):52–61.
34. Feingold D, Steele SR, Lee S, Kaiser A, Boushey R, Buie WD, et al. Practice parameters for the treatment of sigmoid diverticulitis. *Dis Colon Rectum*. 2014 Mar;57(3):284–94.
35. Humes DJ, Solaymani-Dodaran M, Fleming KM, Simpson J, Spiller RC, West J. A population-based study of perforated diverticular disease incidence and associated mortality. *Gastroenterology*. 2009 Apr;136(4):1198–205.
36. Mäkelä J, Kiviniemi H, Laitinen S. Prevalence of perforated sigmoid diverticulitis is increasing. *Dis Colon Rectum*. 2002 Jul;45(7):955–61.
37. Schwesinger WH, Page CP, Gaskill HV, Steward RM, Chopra S, Strodel WE, et al. Operative management of diverticular emergencies: strategies and outcomes. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 2000 May;135(5):558–62; discussion 562–563.
38. Hinchey EJ, Schaal PG, Richards GK. Treatment of perforated diverticular disease of the colon. *Adv Surg*. 1978;12:85–109.
39. Morris CR, Harvey IM, Stebbings WSL, Speakman CTM, Kennedy HJ, Hart AR. Epidemiology of perforated colonic diverticular disease. *Postgrad Med J*. 2002 Nov;78(925):654–8.
40. Humes DJ, Fleming KM, Spiller RC, West J. Concurrent drug use and the risk of perforated colonic diverticular disease: a population-based case-control study. *Gut*. 2011 Feb;60(2):219–24.
41. Morris CR, Harvey IM, Stebbings WSL, Speakman CTM, Kennedy HJ, Hart AR. Do calcium channel blockers and antimuscarinics protect against perforated colonic diverticular disease? A case control study. *Gut*. 2003 Dec;52(12):1734–7.
42. Durieux S, Rozenberg S, Bourgeois P. [Complications of colonic diverticular disease during rheumatoid polyarthritis: 7 cases]. *Rev Med Interne*. 1999 Jan;20(1):50–3.
43. Curtis JR, Xie F, Chen L, Spettell C, McMahan RM, Fernandes J, et al. The incidence of gastrointestinal perforations among rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2011 Feb;63(2):346–51.
44. Curtis JR, Lanus A, John A, Johnson DA, Schulman KL. Factors associated with gastrointestinal perforation in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2012 Dec;64(12):1819–28.
45. Walz B. [Incidence rates and risk factors for gastrointestinal perforation in patients with rheumatoid arthritis]. *Z Rheumatol*. 2014 Feb;73(1):85–6.
46. Myasoedova E, Matteson EL, Talley NJ, Crowson CS. Increased incidence and impact of upper and lower gastrointestinal events in patients with rheumatoid arthritis in Olmsted County, Minnesota: a longitudinal population-based study. *J Rheumatol*. 2012 Jul;39(7):1355–62.

47. Gout T, Ostör AJK, Nisar MK. Lower gastrointestinal perforation in rheumatoid arthritis patients treated with conventional DMARDs or tocilizumab: a systematic literature review. *Clin Rheumatol*. 2011 Nov;30(11):1471–4.
48. Allebeck P, Ahlbom A, Allander E. Increased mortality among persons with rheumatoid arthritis, but where RA does not appear on death certificate. Eleven-year follow-up of an epidemiological study. *Scand J Rheumatol*. 1981;10(4):301–6.
49. Ebert EC, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic manifestations of rheumatoid arthritis. *Dig Dis Sci*. 2011 Feb;56(2):295–302.
50. Craig E, Cappelli LC. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44(1):89–111.
51. Závada J, Lunt M, Davies R, Low AS, Mercer LK, Galloway JB, et al. The risk of gastrointestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the BSRBR-RA. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):252–5.
52. Marcuard SP, Ehrinpreis MN, Fitter WF. Gold induced ulcerative proctitis: report and review of the literature. *J Rheumatol*. 1987 Feb;14(1):142–4.
53. Genovese M, Sebba A, Rubbert-Roth A. Long-term safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis following a mean treatment duration of 3.9 years. Presented at the European League Against Rheumatism 2013 in Madrid, Spain. EULAR Poster [Internet]. 2013; Available from: http://www.abstracts2view.com/eular/view.php?nu=EULAR13L_FRI0256
54. Genovese M, Sebba A, Rubbert-Roth A. Safety and tolerability of tocilizumab in long-term extension studies of rheumatoid arthritis. Presented at the American College of Rheumatology in Atlanta, Georgia; November 7–11, 2010. ACR Poster. 2010;
55. Van Vollenhoven RF, Keystone EC, Furie R. Gastrointestinal safety in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: data from Roche clinical trials. Presented at the American College of Rheumatology 2009 Annual Scientific Meeting in Philadelphia, Pennsylvania; October 17–21, 2009. ACR. 2009;
56. Curtis JR, Perez-Gutthann S, Suissa S, Napalkov P, Singh N, Thompson L, et al. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: a case study of safety evaluations of a large postmarketing data set from multiple data sources. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Feb;44(4):381–8.
57. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, et al. Effectiveness and safety of tocilizumab: postmarketing surveillance of 7901 patients with rheumatoid arthritis in Japan. *J Rheumatol*. 2014 Jan;41(1):15–23.
58. Yamamoto K, Goto H, Hirao K, Nakajima A, Origasa H, Tanaka K, et al. Longterm Safety of Tocilizumab: Results from 3 Years of Followup Postmarketing Surveillance of 5573 Patients with Rheumatoid Arthritis in Japan. *J Rheumatol*. 2015 Aug;42(8):1368–75.
59. Monemi S, Berber E, Sarsour K, Wang J, Lampl K, Bharucha K, et al. Incidence of Gastrointestinal Perforations in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tocilizumab from Clinical Trial, Postmarketing, and Real-World Data Sources. *Rheumatol Ther*. 2016 Dec;3(2):337–52.
60. Pawar A, Desai RJ, Solomon DH, Santiago Ortiz AJ, Gale S, Bao M, et al. Risk of serious infections in tocilizumab versus other biologic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a multidatabase cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2019 Apr;78(4):456–64.

61. Corsi F, Previde P, Colombo F, Cellerino P, Donati M, Trabucchi E. Two cases of intestinal perforation in patients on anti-rheumatic treatment with etanercept. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Feb;24(1):113.
62. Kutsch E, Kreiger P, Consolini D, Furuya KN. Colonic perforation after rituximab treatment for posttransplant lymphoproliferative disorder. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Jun;56(6):e41.
63. Cornejo A, Bohnenblust M, Harris C, Abrahamian GA. Intestinal perforation associated with rituximab therapy for post-transplant lymphoproliferative disorder after liver transplantation. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009 Sep;64(4):857–60.
64. Mallepally N, Abu-Sbeih H, Ahmed O, Chen E, Shafi MA, Neelapu SS, et al. Clinical Features of Rituximab-associated Gastrointestinal Toxicities. *Am J Clin Oncol*. 2019 Jun;42(6):539–45.
65. Adashek M, Chan A, Medina A. Gastrointestinal Perforation after Rituximab Therapy in Mantle Cell Lymphoma: A Case Report. *Case Rep Oncol*. 2018 Dec;11(3):784–90.
66. Harigai M, Takeuchi T, Smolen JS, Winthrop KL, Nishikawa A, Rooney TP, et al. Safety profile of baricitinib in Japanese patients with active rheumatoid arthritis with over 1.6 years median time in treatment: An integrated analysis of Phases 2 and 3 trials. *Mod Rheumatol*. 2019 Feb 20;1–8.
67. Genovese MC, Greenwald M, Coddling C, Zubrzycka-Sienkiewicz A, Kivitz AJ, Wang A, et al. Peficitinib, a JAK Inhibitor, in Combination With Limited Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in the Treatment of Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2017 May;69(5):932–42.
68. Kunwar S, Collins CE, Constantinescu F. Baricitinib, a Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol*. 2018 Oct;37(10):2611–20.
69. Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Apr;13(4):234–43.
70. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. 2014 May;14(5):329–42.
71. Peterson LW, Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol*. 2014 Mar;14(3):141–53.
72. Andrews C, McLean MH, Durum SK. Cytokine Tuning of Intestinal Epithelial Function. *Front Immunol*. 2018;9:1270.
73. Perez-Lopez A, Behnsen J, Nuccio S-P, Raffatellu M. Mucosal immunity to pathogenic intestinal bacteria. *Nat Rev Immunol*. 2016 Mar;16(3):135–48.
74. Mittal R, Coopersmith CM. Redefining the gut as the motor of critical illness. *Trends Mol Med*. 2014 Apr;20(4):214–23.
75. Honda K, Littman DR. The microbiome in infectious disease and inflammation. *Annu Rev Immunol*. 2012;30:759–95.
76. Zhou L, Sonnenberg GF. Essential immunologic orchestrators of intestinal homeostasis. *Sci Immunol*. 2018 09;3(20).
77. Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Jul;124(1):3–20; quiz 21–2.

78. Hruz P, Dann SM, Eckmann L. STAT3 and its activators in intestinal defense and mucosal homeostasis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010 Mar;26(2):109–15.
79. Walton KLW, Holt L, Sartor RB. Lipopolysaccharide activates innate immune responses in murine intestinal myofibroblasts through multiple signaling pathways. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009 Mar;296(3):G601-611.
80. Jeffery V, Goldson AJ, Dainty JR, Chieppa M, Sobolewski A. IL-6 Signaling Regulates Small Intestinal Crypt Homeostasis. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2017 01;199(1):304–11.
81. Kuhn KA, Manieri NA, Liu T-C, Stappenbeck TS. IL-6 stimulates intestinal epithelial proliferation and repair after injury. *PLoS One*. 2014;9(12):e114195.
82. Dann SM, Spehlmann ME, Hammond DC, Imura M, Hase K, Choi LJ, et al. IL-6-dependent mucosal protection prevents establishment of a microbial niche for attaching/effacing lesion-forming enteric bacterial pathogens. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2008 May 15;180(10):6816–26.
83. Lebeis SL, Powell KR, Merlin D, Sherman MA, Kalman D. Interleukin-1 receptor signaling protects mice from lethal intestinal damage caused by the attaching and effacing pathogen *Citrobacter rodentium*. *Infect Immun*. 2009 Feb;77(2):604–14.
84. Natale L, Piepoli AL, De Salvia MA, De Salvatore G, Mitolo CI, Marzullo A, et al. Interleukins 1 beta and 6 induce functional alteration of rat colonic motility: an in vitro study. *Eur J Clin Invest*. 2003 Aug;33(8):704–12.
85. Li A, Xiong J, Chen Z. IL-6, TNF- α , and iNOS is associated with decreased colonic contraction in rats with multiple organ dysfunction syndrome. *J Surg Res*. 2012 Dec;178(2):e51-57.
86. Zhang L, Hu L, Chen M, Yu B. Exogenous interleukin-6 facilitated the contraction of the colon in a depression rat model. *Dig Dis Sci*. 2013 Aug;58(8):2187–96.
87. Chang X-W, Qin Y, Jin Z, Xi T-F, Yang X, Lu Z-H, et al. Interleukin-6 (IL-6) mediated the increased contraction of distal colon in streptozotocin-induced diabetes in rats via IL-6 receptor pathway. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(5):4514–24.
88. Bradford EM, Ryu SH, Singh AP, Lee G, Goretsky T, Sinh P, et al. Epithelial TNF Receptor Signaling Promotes Mucosal Repair in Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2017 01;199(5):1886–97.
89. Blander JM. Death in the intestinal epithelium-basic biology and implications for inflammatory bowel disease. *FEBS J*. 2016;283(14):2720–30.
90. Günther C, Buchen B, He G-W, Hornef M, Torow N, Neumann H, et al. Caspase-8 controls the gut response to microbial challenges by Tnf- α -dependent and independent pathways. *Gut*. 2015 Apr;64(4):601–10.
91. 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.
92. van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis*. 1990 Nov;49(11):916–20.

93. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2569–81.
94. Dougados M, Simon P, Braun J, Burgos-Vargas R, Maksymowych WP, Sieper J, et al. ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Feb;70(2):249–51.
95. Endo Y, Abe Y, Kawano S, Ando T, Sakamoto K, Tamura N. The Association between Absence of Abdominal Pain and Mortality in Lower Intestinal Perforation in Patients with Autoimmune Rheumatic Diseases. *BioMed Res Int*. 2019 Feb 17;2019:1–8.
96. Moulis G, Lapeyre-Mestre M. Score de propension : intérêts, utilisation et limites. Un guide pratique pour le clinicien. *Rev Médecine Interne*. 2018 Oct;39(10):805–12.
97. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. :15.
98. Schneeweiss S, Rassen JA, Glynn RJ, Avorn J, Mogun H, Brookhart MA. High-dimensional propensity score adjustment in studies of treatment effects using health care claims data. *Epidemiol Camb Mass*. 2009 Jul;20(4):512–22.
99. Garbe E, Kloss S, Suling M, Pigeot I, Schneeweiss S. High-dimensional versus conventional propensity scores in a comparative effectiveness study of coxibs and reduced upper gastrointestinal complications. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 Mar;69(3):549–57.
100. Schneeweiss S, Eddings W, Glynn RJ, Patorno E, Rassen J, Franklin JM. Variable Selection for Confounding Adjustment in High-dimensional Covariate Spaces When Analyzing Healthcare Databases. *Epidemiol Camb Mass*. 2017;28(2):237–48.
101. Patorno E, Glynn RJ, Hernández-Díaz S, Liu J, Schneeweiss S. Studies with many covariates and few outcomes: selecting covariates and implementing propensity-score-based confounding adjustments. *Epidemiol Camb Mass*. 2014 Mar;25(2):268–78.
102. Austin PC, Stuart EA. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Stat Med*. 2015 Dec 10;34(28):3661–79.
103. Williamson E, Morley R, Lucas A, Carpenter J. Propensity scores: from naive enthusiasm to intuitive understanding. *Stat Methods Med Res*. 2012 Jun;21(3):273–93.
104. Dahabreh IJ, Sheldrick RC, Paulus JK, Chung M, Varvarigou V, Jafri H, et al. Do observational studies using propensity score methods agree with randomized trials? A systematic comparison of studies on acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2012 Aug;33(15):1893–901.
105. Vermeulen J. Pathophysiology and prevention of diverticulitis and perforation. 2010;68(10):7.
106. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med*. 2017 Jul 27;377(4):317–28.
107. Gale S, Trinh H, Tuckwell K, Collinson N, Stone JH, Sarsour K, et al. Adverse Events in Giant Cell Arteritis and Rheumatoid Arthritis Patient Populations: Analyses of Tocilizumab Clinical Trials and Claims Data. *Rheumatol Ther*. 2019 Mar;6(1):77–88.

108. Fleischmann R, Genovese MC, Lin Y, St John G, van der Heijde D, Wang S, et al. Long-term safety of sarilumab in rheumatoid arthritis: an integrated analysis with up to 7 years' follow-up. *Rheumatology*. 2019 Jul 15;kez265.
109. Genovese MC, van der Heijde D, Lin Y, St John G, Wang S, van Hoogstraten H, et al. Long-term safety and efficacy of sarilumab plus methotrexate on disease activity, physical function and radiographic progression: 5 years of sarilumab plus methotrexate treatment. *RMD Open*. 2019 Aug;5(2):e000887.

Annexes

Risk of Diverticulitis and Gastro-Intestinal Perforation in Rheumatoid Arthritis Treated with Tocilizumab Compared to Rituximab and Abatacept: A Prospective Propensity-matched Cohort Study

Claire Rempenault¹, Cédric Lukas¹, Bernard Combe¹, Astrid Herrero², Isabelle Pane³, Philippe Ravaud³, Thierry Schaevebeke⁴, Daniel Wendling⁵, Thao Pham⁶, Jacques-Eric Gottenberg⁷, Xavier Mariette⁸, Jacques Morel¹

On behalf of the French Society of Rheumatology and the investigators participating in AIR-PR, ORA, and REGATE registries

(1) Rheumatology department, CHU and University of Montpellier, France; (2) Digestive surgery department, CHU and University of Montpellier, France; (3) Clinical epidemiology, Hôtel-Dieu Hospital, Paris; (4) Rheumatology department, CHU and University of Bordeaux, France; (5) Rheumatology department, CHU and University of Besançon; (6) Department of Rheumatology, AP-HP, CHU of Marseilles, France; (7) Department of Rheumatology, Strasbourg University Hospital, National Center For Rare Systemic Autoimmune Diseases, Strasbourg, France; (8) Department of Rheumatology, University Paris Sud, AP-HP, University Hospital Paris-Sud, Center for Immunology of viral infections and autoimmune diseases (IMVA), INSERM U1184, Le Kremlin Bicêtre, France

Corresponding Author: Dr Claire Rempenault, Département de Rhumatologie, Hôpital

Lapeyronie - 191 Av. du Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier cedex 5, France

Figure or Table: 7 (<8)

Word Count: 2997

Abstract: 247

Keywords: Rheumatoid Arthritis, tocilizumab, diverticulitis, gastrointestinal perforation

ABSTRACT

Objective: To investigate the risk of diverticulitis and gastrointestinal perforation (GIP) in patients with rheumatoid arthritis (RA) treated with tocilizumab (TCZ) compared to rituximab (RTX) and abatacept (ABA).

Methods: We conducted a population-based study using three observational French registries evaluating the effectiveness and the safety of RTX, ABA, and TCZ in RA patients. Using a propensity score approach, we compared the risk of diverticulitis or GIP in these patients.

Results: Twenty-one vs 20 diverticulitis (corresponding incidence = 5.3 vs 2.3/1000 person-years) and 9 vs 10 GIP (2.3 vs 1.1/1000 person-years) occurred respectively in TCZ treated patients (n=1496) compared to RTX or ABA (n=3005). Based on inverse probability weighting, there were an increased risk of diverticulitis (OR 4.16 [95% CI 2.66-6.50]) and GIP (3.96 [2.18-7.20]) in TCZ treated patients compared to RTX and ABA. In a subgroup analysis, we observed an increased risk of GIP due to diverticulitis but not to any other etiology. Compared to RTX and ABA, diverticulitis and GIP among TCZ patients occurred earlier after the last perfusion (p=0.01), with atypical clinical presentation (slow transit in 30%, p=0.04) and lower acute phase reactants when the event occurred (C-reactive protein: 31.2±58.4 vs 88.2±89.6 mg/L, p=0.005).

Conclusion: TCZ was associated with an increased risk of diverticulitis, GIP and GIP due to diverticulitis but not to other etiologies compared to RTX and ABA. Our study confirmed an increased risk of GIP in RA patients treated with TCZ that could be explained by an increased risk of diverticulitis with disconcerting clinical presentation.

INTRODUCTION

Gastrointestinal perforation (GIP) is a rare but severe complication that occasionally occurs in patients with rheumatoid arthritis (RA). Incidence of GIP in RA is estimated between 0.2 and 1.2/1000 persons-years (PY).(1) RA patients seem to be at higher risk of GIP with HR at 1.5 [95%CI 1.1-1.9] compared to non-RA patients, with an increased risk of mortality (HR=1.6 [1.1-2.2]).(2) In the pre-biologic era, GIP occurred mainly in the upper GI tract, related to the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).(3,4) Nevertheless, in recent studies, nearly 80% of GIP occurred in the lower tract.(1,5) Some risk factors for GIP in RA have been concordantly identified in multiple studies : age, comorbidities (estimated by the Charlson Comorbidity Index (CCI)), exposure to (or cumulative dose of) glucocorticoids (GCs) or NSAIDs at the time of the event, and history of diverticulitis. (5–7)

Regarding tocilizumab (TCZ), a monoclonal antibody targeting interleukin-6 receptor (IL-6R)), clinical development program in RA revealed a potential risk of GIP in patients treated with at least 1 dose of intravenous (IV) TCZ. Pooled data from phase 2, 3 and 4 trials in this patient populations found an estimated incidence of GIP of 2.0/1000 PY [1.4-2.9].(8) Two retrospective observational studies corroborated these findings.(6,7) First, Strangfeld et al. reported an increased risk of lower intestinal perforation in RA patients treated with TCZ compared with conventional synthetic (cs) disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) (HR = 4.5 [2.0-10.0]) in the German RABBIT registry.(6) Additionally, the analysis of the MarketScan and Medicare databases, including 164,152 RA patients, also found an increased risk of GIP in patients treated with TCZ compared to patients treated with Tumor Necrosis Factor inhibitors (TNFi) with adjusted HR of 2.5[1.3-4.9].(7) However, a more recent study based on the Swedish registry ARTIS, did not confirm this increased risk with TCZ compared to TNFi (HR 1.2 [0.6-2.3]).(9) These contradictory results could be explained by a confusion by indication in the most recent cohorts, with rheumatologists taking the underlying risk of GIP in their patient when making their therapeutic decisions.

The etiology of these GIP in RA patients treated with TCZ has never been investigated in clinical studies. In the general population, lower GIP are frequently linked to diverticular disease.(10) Strangfeld *et al*,(6) showed that symptomatic diverticulitis were more likely complicated with GIP in TCZ-treated patients than csDMARDs- or TNFi-treated patients (respectively 68.7% vs 32.5% or 35.1%). Nevertheless, to our knowledge the risk of diverticulitis in RA patients treated with TCZ has never been explored.

To confirm the increased risk of GIP among RA patients treated with TCZ and to investigate the reasons of this increased risk, we aimed to compare the risk of diverticulitis and GIP in RA patients treated with TCZ compared to rituximab (RTX) and abatacept (ABA) using a propensity score approach.

Materials and Methods

Study data. We used data from 3 registries of the French Society of Rheumatology, (AutoImmunity and Rituximab (AIR), Oencia and Rheumatoid Arthritis (ORA), and REGistry-RoAcTEmra (REGATE)) evaluating prospectively the efficacy and safety of RTX, ABA (IV) and TCZ (IV) in RA patients. These registries and their methodologies for data collection have been described previously.(11–13) In summary, standardized information about patients demographic, clinical and therapeutic characteristics, as well as reported adverse events (AEs) were prospectively collected by trained staff in each site (at baseline, 3 and 6 months and every 6 months or at disease relapse afterwards) during 7 years for AIR and 5 years for ORA and REGATE. A systematic follow-up for safety reasons was performed even after drug discontinuation. In this study, data obtained from the 3 registries were pooled. If a patient was included in several registries, all available data were taken into consideration. Informed patient consent was obtained. These studies were therefore approved by the French authorities (« Comité Consultatif sur le Traitement de l'information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé and « Commission Nationale de L'Informatique et des Libertés »).

Eligibility criteria. Patient were recruited from 107 study sites (54 academic and 53 non-academic) in France from September 2005 to August 2013 for AIR and ORA, and from January 2011 to June 2018 for REGATE. Inclusion criteria were diagnosis of RA according to the 1987 American College of Rheumatology (ACR) criteria, aged 18 years or older, and initiation of IV treatment with RTX, ABA and TCZ. Full list of patients receiving IV RTX, ABA or TCZ was obtained for each site from the pharmacist to avoid any inclusion bias.

Outcomes and definition. In patients treated with TCZ, RTX or ABA, the study primary outcome was the incidence of GIP. Secondary outcomes were incidence of diverticulitis. The medical records of all patients having had the events of interest were additionally collected and analysed. Comorbidities were evaluated by the age-adjusted CCI.(14) Exposure time to bDMARDs was defined as the time between the first perfusion and the last perfusion. If patients had only one perfusion of RTX, exposure time was defined randomly as 6 months. For each patient, mean DAS-28 (to assess disease activity), and mean GC dose were calculated as the mean of all recorded data for both outcomes during patient follow-up.

Outcome validation. To capture all diverticulitis and GIPs among recorded AEs from the 3 registries, the methodology previously described by Strangfeld et al was applied.(6) A predefined list of MedDRA terms translated in French, including all events of the standard MedDRA query (SMQ) “GI perforation” along with additional MedDRA codes, was used to perform databases search (see online supplementary table S1). All events occurring after the exposure time (define above) were excluded. Based on medical records and specific questions (standardized data collection form was sent in each site in which a potential AE of interest was identified) asked to the patient’s physician, all events were adjudicated by two different investigators (CR and JM) blinded to the allocated bDMARD. An additional external validation was provided by a gastrointestinal digestive surgeon (AH) blinded to the allocated bDMARD. List of collected data are available in supplementary table S2. For NSAID treatment at the time of the AE, the dose used was collected according to the ASAS scoring.(15).

Definition of DMARD exposure. Patients with diverticulitis or GIP were considered exposed to TCZ or ABA if the AE occurred within 3 months after the last infusion; and to RTX if these AE occurred within 6 months after the last infusion.

Statistical analysis. Baseline characteristics and disease evolution were described with mean±standard deviation (SD) or frequency (%) as appropriate. The incidence rate (IR) of diverticulitis or GIP was calculated as the number of events over exposure time. We used a propensity score approach to account for factors that might affect both treatment assignment and outcome. As we hypothesized that there was an increased risk of diverticulitis or GIP associated with TCZ, the propensity score was defined as the probability of a patient to receive TCZ. Covariates selection was done using a univariate analysis. Propensity was estimated by using a logistic model with TCZ as the dependent variable and the following covariates as independent variables : age, sex, history of diabetes and neoplasia, CCI, number of previous csDMARDs, number of previous TNFi, history of TNFi, daily dose of GCs at baseline, co-treatment with a csDMARDs, average DAS28 during follow-up, duration of RA, and exposure time to the considered bDMARDs. The analysis was based on inverse probability weighting(16). Covariates balance was checked after weighting by computing standardized differences. A standardized difference of 10% or more is generally considered meaningful.(17) We first estimated the crude risk of diverticulitis or GIP in TCZ treated patients compared to ABA or RTX treated patients, or ABA and RTX pooled in the total cohort, and then in the propensity score pondered cohort, using a logistic regression analysis to estimate odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) . We identified risk factors for diverticulitis or GIP among all the cohort and by each treatment using a univariate analysis (Student test for quantitative variables, Chi² for qualitative variables). Variables associated with diverticulitis or GIP with p<0.2 were included in a multivariate model, using logistic regression analysis. Finally, we compared the clinical and biological signs, evolution and treatment of diverticulitis or GIP among RA patients treated with TCZ versus RA patients treated with ABA or RTX, using a Fisher exact test for categorial data and Mann-Whitney U test

for the numerical data. We also did subgroups analyses in patients experiencing GIP by the etiology of GIP: diverticular GIP or GIP due to another etiology than diverticulitis. Statistical analyses were conducted on SPSS v15. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Patients baseline characteristics and follow up.

Altogether, the REGATE, AIR and ORA registries included 4,501 patients: 1,496 treated with TCZ, 1,986 with RTX and 1,019 with ABA. There were more female in the TCZ and RTX registries than in the ABA registry and a more frequent history of neoplasia in the RTX registry than in the TCZ and ABA registries. Patients in the TCZ groups had shorter RA duration and were less frequently treated with GCs at baseline. Most of them (79.4%) had prior TNFi treatment (Table 1). History of diverticulosis, diverticulitis or GIP was only recorded in the TCZ registry (20.1% had a digestive history, including 3.0% of diverticulosis (20% were recorded as complicated), and 0.3% of GIP).

Propensity weighted analysis.

Propensity scores were calculated for 3,639 patients. Weights ranged from 1 to 63.7. The weighted groups were well balanced for recorded baseline and follow-up variables, with standardized differences ranging from 0.7% to 22.8% and exceeding 10% for only 3 of the 13 comparisons (table 2 and supplementary figure S2).

Incidence and risk of diverticulitis or GIP among TCZ, RTX and ABA patients.

From 69,414 recorded AE in the 3 registries, 49 diverticulitis or GIP were considered after internal and external adjudication (figure 1). Most of the time, GIP were linked to diverticulitis, but in the TCZ and RTX registries, some GIP were linked to other etiologies such as appendicitis or peptic ulcer disease (Figure 1).

Twenty-one diverticulitis and 9 GIP occurred in TCZ treated patients (3 989.7 PY), corresponding to an incidence of 5.26 and 2.26/1000 PY respectively ; 10 diverticulitis and 8 GIP occurred in RTX treated patients (6 321.8 PY), corresponding to an incidence of 1.58 and 1.26/1000 PY respectively ; and 10 diverticulitis and 2 GIP occurred in ABA treated patients (2 389.1 PY), corresponding to an incidence of 4.19 and 0.84/1000 PY respectively (Table 3).

In the crude analysis, an increased risk of diverticulitis was found in TCZ treated patients compared to pooled RTX or ABA treated patients (OR 2.1 [1.2-3.9], p=0.01) and compared to RTX treated patients (OR 2.8 [1.3-6.0], p=0.005), but not when compared to ABA treated patients. However, in the crude analysis, no increased risk of GIP was observed in TCZ treated patients, even in subgroup analyses (Table 3).

In the propensity weighted analysis, an increased risk of diverticulitis (OR 4.0 [2.6-6.3], p<0.0001) and GIP (OR 3.4 [1.9-6.1], p<0.0001) was also found in TCZ treated patients compared to the pooled RTX or ABA treated patients, especially for GIP due to a diverticulitis (OR 4.2 [2.1-8.6], p<0.0001), but not for those due to any other etiology (OR 2.0 [0.7-5.7] p=0.2). Similar results were found when comparing exclusively TCZ to RTX or TCZ to ABA (Table 3).

Table 1 Baseline and follow-up characteristics of patients included in the study.

Registry (n)	TCZ (1492)	RTX (1986)	ABA (1019)	All patients (4501)
Female, % (n)	79.9 (1196)	78.7 (1563)	69.3 (706)	77.0 (3465)
Age, mean±SD	56.6±13.6	58.0±12.7	58.1±13.6	57.5±13.2
History of DM, % (n)	10.4 (156)	9.9 (196)	11.6 (118)	10.4 (470)
History of neoplasia, % (n)	5.4 (81)	12.4 (238)	5.8 (59)	8.5 (378)
Charlson index, mean±SD	3.0±1.5	3.2±1.8	3.3±1.9	3.1±1.7
Tobacco exposure, % (n)	21.2 (317)	21.9 (435)	9.8 (100)	18.9 (852)
RA duration, mean±SD (months)	152.3±120.2	163.4±114.7	168.5±114.5	161.0±116.6
RF and/or ACPA positive, % (n)	88.0 (1193)	85.6 (1692)	86.9 (831)	87.3 (3716)
Number of prior csDMARDs, mean±SD	2.2±1.3	3.0±1.4	2.8±1.5	2.7±1.4
Prior use of TNFi, % (n)	79.9 (1195)	77.8 (1545)	81.7 (833)	79.4 (3573)
Exposure time to the assigned bDMARD, mean±SD (months)	32.0±22.0	38.2±32.5	29.0±29.5	34.1±29.0
Dose (/perfusion) of the assigned bDMARD, mean±SD (mg)	554.2±127.3	NR	688.7±133.0	NA
Concomitant treatment with csDMARDs, % (n)	59.6 (892)	64.8 (1287)	55.3 (563)	60.9 (2742)
Concomitant treatment with GCs, % (n)	68.4 (1024)	77.7 (1544)	74.7 (761)	74.0 (3329)
Daily dose of GCs at inclusion, mean±SD (mg)	10.2±7.3	12.1±9.9	11.3±8.4	11.3±8.9
Daily dose of GCs during the follow up, mean±SD (mg)	7.5±4.2	6.8±4.8	6.4±4.5	6.9±4.6
DAS28 at inclusion, mean±SD	5.1±1.3	5.6±1.2	5.3±1.3	5.3±1.3
DAS28 during the follow up, mean±SD	3.3±1.2	4.3±1.1	4.0±1.2	3.9±1.2

NR=non reported; NA=not applicable; TCZ=tocilizumab; DM=diabetes mellitus; RA=rheumatoid arthritis; RF=rheumatoid factor; ACPA= anti-citrullinated protein antibodies; csDMARDs=conventional synthetic disease modifying anti rheumatic drugs; GCs=glucocorticoids; SD=standard deviation

Table 2 Baseline and follow-up characteristics of patients for whom propensity score was calculated

Registry (n)	Unweighted cohort			Weighted cohort		
	TCZ (1118)	RTX (1711)	ABA (810)	TCZ (3646)	RTX (2656)	ABA (1245)
Female, % (n)	81.0 (906)	79.0 (1351)	68.4 (554)	78.5 (2867)	81.2 (2157)	72.3 (900)
Age, mean±SD	55.1±13.4	57.5±12.5	57.5±13.7	56.1±12.9	55.7±14.4	57.4±13.8
History of DM, % (n)	9.3 (104)	9.7 (166)	11.6 (94)	8.6 (314)	9.3 (246)	10.2 (127)
History of neoplasia, % (n)	4.6 (51)	12.2 (208)	5.9 (48)	8.3 (301)	9.6 (254)	4.7 (58)
Charlson Index, mean±SD	3.0±1.5	3.1±1.8	3.2±1.9	3.0±1.6	3.0±1.8	3.2±1.8
Tobacco exposure, % (n)	22.3 (250)	22.9 (392)	14.1 (90)	20.0 (716)	23.3 (620)	11.9 (115)
RA duration, mean±SD (months)	147.9±115.1	161.7±114.7	166.7±114.6	163.5± 116.9	160.9±116.7	140.0±116.3
RF and/or ACPA positive, % (n)	80.6 (901)	86.6 (1482)	90.0 (677)	87.2 (2933)	86.6 (2295)	90.1 (1021)
Number of prior csDMARDs, mean±SD	2.2±1.2	3.1± 1.4	2.8±1.5	2.8±1.5	2.8±1.4	2.3±1.6
Prior use of TNFi, % (n)	81.3 (909)	78.8 (1348)	82.3 (667)	81.9 (2984)	81.2 (2157)	71.5 (890)
Exposure time to the assigned bDMARDs, mean±SD (months)	33.6±31.7	40.3±32.8	29.2±29.8	29.3±22.1	36.5±31.9	25.7±28.0
Concomitant treatment with csDMARDs, % (n)	61.6 (689)	66.3 (1134)	54.9 (445)	61.6 (2246)	66.1 (1757)	52.8 (658)
Concomitant treatment with GCs, % (n)	68.9 (770)	78.5 (1342)	76.2 (617)	74.9 (2730)	74.5 (1980)	74.8 (931)
Daily dose of GCs at inclusion, mean±SD (mg)	6.7±7.3	9.5±10.0	8.7±9.0	7.5±7.1	9.1±10.1	8.7±8.8
Daily dose of GCs during the follow up, mean±SD (mg)	7.2±3.9	5.9±5.0	5.5±4.7	7.9±4.3	5.8±5.1	5.7±4.7
DAS28 at inclusion, mean±SD	5.1±1.4	5.5±1.2	5.4±1.3	5.7±1.4	5.4±1.2	5.2±1.4
DAS28 during the follow up, mean±SD	3.2±1.1	4.3±1.1	4.0±1.2	4.1±1.4	3.9±1.3	3.2±1.7

TCZ=tocilizumab; DM=diabetes mellitus; RA=rheumatoid arthritis; RF=rheumatoid factor; ACPA= anti-citrullinated protein antibodies;

csDMARDs=conventional synthetic disease modifying anti rheumatic drugs; GCs=glucocorticoids; SD=standard deviation

Risk factors for diverticulitis and GIP in TCZ, RTX and ABA treated patients.

In the univariate analysis, older age, lower number of prior csDMARDs, concomitant treatment with MTX and treatment with TCZ were associated with the occurrence of a diverticulitis. In multivariate analysis, only older age and treatment with TCZ remained associated with diverticulitis. Among TCZ treated patients, higher DAS28-CRP at baseline and during follow-up were associated with diverticulitis in the univariate analysis, but not in the multivariate analysis. Other factors were associated to diverticulitis specifically among the RTX or ABA treated patients (Table 4).

In the univariate analysis, but not in the multivariate analysis, only older age was associated with GIP. In TCZ treated patients, a history of cancer was associated with GIP in the univariate analysis and remained associated in the multivariate analysis with GIP (OR 5.0 [1.03-24.6], $p=0.04$). GCs at baseline was only associated with GIP in TCZ treated patients in the univariate analysis. Among RTX treated patients, older age, being a male, tobacco exposure and a shorter RA duration were associated with GIP in the univariate analyses. Except for gender, all these factors were associated with GIP in the multivariate analysis for RTX treated patients (table 5). History of diverticulosis, diverticulitis or GIP was not associated with incident diverticulitis or GIP in the TCZ treated patients.

Clinical signs and outcomes of patients with diverticulitis or GIP.

Ten out of 49 (20.4%) diverticulitis or GIP occurred in patients with a history of diverticulosis, diverticulitis or GIP without any difference regarding the assigned treatment. Compared to RTX and ABA, diverticulitis and GIP in TCZ occurred earlier after the last perfusion (24.5 ± 18.4 vs 58.6 ± 49.2 days, $p=0.01$) and in patients with lower disease activity (incident DAS28 3.1 ± 1.5 vs 4.5 ± 1.6 , $p=0.008$). Clinically, patients showed more frequently atypical presentation (body temperature 37.4 ± 1.1 vs 38.6 ± 0.6 , $p=0.04$; and sub-occlusive syndrome in 30% vs 0, $p=0.04$). Moreover, these patients had lower objective signs of inflammation at the time of the event

(hemoglobin 13.9 ± 1.8 vs 10.6 ± 2.8 g/dL, $p=0.01$; platelets $251,583\pm 85,976$ vs $371,500\pm 68,066/\text{mm}^3$, $p=0.04$; and C-reactive protein 31.2 ± 58.4 vs 88.2 ± 89.6 mg/L, $p=0.005$) (Table 6). Recurrence occurred in 16.7% of TCZ treated patients. Regarding mortality within 30 days after the events, no difference was found between TCZ, RTX or ABA treated patients (see supplementary table S3). Only one death occurred in the TCZ group (corresponding of 11.1% of patients experiencing a GIP), occurring after GIP due to peptic ulcer disease, and one death in the RTX group (corresponding of 12.5% of patients experiencing a GIP), occurring after an undetermined rectal perforation. Both deaths occurred in vulnerable aged patients with multiple comorbidities.

Table 3 : Incidence and risk of diverticulitis or GIP among TCZ, RTX and ABA.

	AE (n)	IR (/1000 PY)	AE (n)	IR (/1000 PY)	Crude analysis		IPW analysis		
					OR [95 CI]	p	OR [95 CI]	p	
1) <u>TCZ vs others bDMARDs</u>									
<i>Exposition (PY)</i>									
	TCZ (ref)		RTX & ABA						
	3 989.7 PY		8 710.9 PY						
Diverticulitis	21	5.26	20	2.30	2.1 [1.2-3.9]	0.01	4.0 [2.6-6.3]	<0.0001	
GIP	9	2.26	10	1.15	1.8 [0.7-4.5]	0.2	3.4 [1.9-6.1]	<0.0001	
* <i>Diverticular GIP</i>	6	1.50	5	0.57	2.4 [0.7-7.9]	0.1	4.2 [2.1-8.6]	<0.0001	
* <i>GIP due to another etiology</i>	3	0.75	5	0.57	1.2 [0.3-5.1]	0.7	2.0 [0.7-5.7]	0.2	
2) <u>TCZ vs RTX</u>									
	TCZ (ref)		RTX						
	3 989.7 PY		6 321.8 PY						
Diverticulitis	21	5.26	10	1.58	2.8 [1.3-6.0]	0.005	4.5 [2.6-7.6]	<0.0001	
GIP	9	2.26	8	1.26	1.5 [0.6-3.9]	0.40	2.8 [1.5-5.1]	0.001	
* <i>Diverticular GIP</i>	6	1.50	3	0.47	2.7 [0.7-10.7]	0.2	3.8 [1.7-8.5]	0,001	
* <i>GIP due to another etiology</i>	3	0.75	5	0.79	0.8 [0.2-3.3]	1.00	1.4 [0.5-3.9]	0.5	
3) <u>TCZ vs ABA</u>									
	TCZ (ref)		ABA						
	3 989.7 PY		2 389.1 PY						
Diverticulitis	21	5.26	10	4.19	1.4 [0.7-3.1]	0.3	3.4 [1.7-6.5]	<0.0001	
GIP	9	2.26	2	0.84	3.1 [0.7-14.3]	0.11	5.4 [1.4-19.9]	0.01	
* <i>Diverticular GIP</i>	3	0.75	2	0.84	2.1 [0.4-10.2]	0.5	6.9 [1.9-25.4]	0.004	

TCZ=tocilizumab; RTX = rituximab; ABA=abatacept; GIP=gastrointestinal perforation; ref.=reference; OR=odds ratio; IPW=inverse probability weighting; AE=adverse events; IR=incidence rate; 95 CI=95% confidence interval; PY=person-years

Table 4 Risk factors for diverticulitis – univariate and multivariate analysis

Parameter	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Div.	No div.	p	OR	[95CI]	p
All patients (n) [£]	n=41	n=4460				
Age at time of the event, per years, mean±SD	61.9±11.5	57.5±13.2	0.03	1.03	[1.002-1.06]	0.03
Number of prior csDMARDs, mean±SD	2.3±1.3	2.7±1.4	0.06	-	-	-
Concomitant treatment with MTX, % (n)	65.9 (27)	50.3 (2230)	0.06	-	-	-
Treatment with TCZ, % (n)	51.2 (21)	33.1 (1475)	0.01	2.4	[1.2-4.5]	0.01
TCZ registry*[‡]	n=21	n=1475				
DAS28-CRP at baseline, mean±SD	5.4±1.4	4.8±1.2	0.06	-	-	-
Mean DAS28-CRP during follow up, mean±SD	3.8±1.1	3.3±1.0	0.04	-	-	-
RTX registry[§]	n=10	n=1976				
Female, % (n)	50,0 (5)	78.8 (1558)	0.04			
Tobacco exposure, % (n)	60.0 (6)	22.7 (429)	0.01	7.1	[1.8-28.5]	0.006
History of serious infection, % (n)	0 (0)	32.1 (614)	0.04	-	-	-
Number of prior csDMARDs, mean±SD	2.1±1.1	3.1±1.4	0.03	-	-	-
Number of prior bDMARDs, mean±SD	1.0±0.9	1.6±1.1	0.08	0.5	[0.3-0.9]	0.04
ABA registry[¶]	n=10	n=1019				
Dose of ABA (/perfusion in mg), mean±SD	800.0 ±105.4	687.6 ±132.8	0.008	1.01	[1.001-1.01]	0.02
Exposure time to ABA (months), mean±SD	53.1±36.8	28.7±29.4	0.009	1.05	[1.02-1.07]	0.001
CCI, mean±SD	4.4±2.4	3.3±1.9	0.07	1.4	[1.0-2.0]	0.05
Mean DAS28 during follow up, mean±SD	4.8±0.8	4.0±1.2	0.05	-	-	-
Mean DAS28-CRP during follow up, mean±SD	4.7±1.7	3.7±1.2	0.009	3.0	[1.5-5.9]	0.002

Div.= diverticulitis; TCZ = tocilizumab; RTX = rituximab; ABA = abatacept; MTX = methotrexate; CCI = Charlson comorbidity index; OR = odds ratios; 95CI = 95% confidence interval; SD = standard deviation

Parameters included in the logistic regression model:

£ Age, exposure time to the assigned bDMARDs, history of serious infection, RA duration, number of prior csDMARDs, concomitant treatment with csDMARDs, concomitant treatment with MTX combination therapy, incident TCZ treatment

* Age, RF, number of prior bDMARDs, DAS28-CRP/number of tender joint/CRP at baseline, mean DAS28 and mean DAS28-CRP during follow up

§ Gender, Tobacco exposure, RA duration, RF and/or ACPA positive, history of GCs, number of prior cs- and bDMARDs, GCs at baseline with daily dose, mean DAS28, DAS28-CRP and daily dose of GCs during follow-up

¶ Total dose and exposure time to ABA, CCI, history of serious infection, mean DAS28 and das28-CRP during follow-up

Table 5 Risk factors for gastrointestinal perforation (GIP) – univariate and multivariate analysis

Parameter	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	GIP	No GIP	p	OR	[95CI]	P
All patients (n) £	n=19	n=4482				
Age at time of the event, per years, mean±SD	63.3±12.3	57.5±13.2	0.05	-	-	-
GCs at baseline, % (n)	89.5 (17)	74.6 (3312)	0.10	-	-	-
Mean daily dose of GCs during follow-up (mg), mean±SD	8.2±3.7	6.2±4.8	0.08	-	-	-
TCZ registry*	n=9	n=1487				
History of neoplasia, % (n)	22.2 (2)	5.3 (79)	0.08	5.0	[1.03-24.6]	0.04
GCs at baseline, % (n)	100 (9)	68.4 (1015)	0.03	-	-	-
RTX registry\$	n=8	n=1978				
Age at time of the event, per years, mean±SD	65.7±9.0	57.9±12.7	0.08	1.07	[1.008-1.1]	0.03
Female, % (n)	50.0 (4)	78.8 (1559)	0.07	-	-	-
Tobacco exposure, % (n)	62.5 (5)	22.7 (430)	0.02	5.2	[1.2-22.4]	0.04
RA duration (months), mean±SD	70.4±50.1	163.8 ±114.8	0.02	0.9	[0.97-0.99]	0.04

TCZ = tocilizumab; RTX = rituximab; RA = rheumatoid arthritis; GCs = glucocorticoids; SD = standard deviation; OR = odds ratio; 95CI = 95% confidence interval

Parameters included in the logistic regression model:

£ Age, Charlson comorbidity index, exposure time to the assigned bDMARDs, mean daily dose of GCs during follow-up, incident treatment by TCZ

* History of neoplasia, prior RTX treatment, GCs at baseline, mean daily dose of GCs during follow-up

\$ Age, gender, tobacco exposure, RA duration, number of prior csDMARDs, concomitant treatment with csDMARDs, number of csDMARDs in combination at baseline, concomitant treatment with MTX

Table 6 Clinical signs and outcomes of patients with diverticulitis or GIP

Diverticulitis or GIP (n)	TCZ treated patients (n=24)	Others bDMARDs		p
		RTX treated patients (n=15)	ABA treated patients (n=10)	
Incident tobacco exposure, % (n)	8.3% (2)	13.3% (2)	10% (1)	1.00
History of diverticulosis, % (n)	16.7% (4)	0% (0)	20% (2)	0.67
History of diverticulitis, % (n)	4.2% (1)	0% (0)	20% (2)	0.6
History of GIP, % (n)	4.2% (1)	0% (0)	0% (0)	1.00
Time since last perfusion (days), mean±SD	24.5±18.4	78.1±51.5	31.3±30.7	0.01
Time since first symptoms to diagnosis (days), mean±SD	11.7±10.6	3.2±3.9	18.5±32.2	0.25
Incident GCs use, % (n)	70.8% (17)	60% (9)	70% (7)	0.76
Daily incident GCs dose (mg), mean±SD	7.3±5.2	9.2±3.0	7.2±4.4	0.15
Incident NSAIDs use, % (n)	29.2% (7)	20% (3)	20% (2)	0.52
ASAS score, mean±SD	95.0±11.2	83.3±57.7	50.0	0.24
Incident use of GCs plus NSAIDs, % (n)	25% (6)	13.3% (2)	10% (1)	0.28
Incident DAS28, mean±SD	3.1±1.5	5.1±1.7	3.9±1.1	0.008
Body temperature (°C), mean±SD	37.4±1.1	38.4±0.8	38.7±0.6	0.04
Presentation with unusual abdominal pain, % (n)	79.2% (19)	40% (6)	90% (9)	0.21
Presentation with diarrheas, % (n)	8.3% (2)	6.7% (1)	20% (2)	0.65
Presentation with constipation or sub-occlusive syndrome, % (n)	29.2% (7)	0% (0)	0% (0)	0.008
Incident rate of hemoglobin (g/dL), mean±SD	13.9±1.9	7.1±1.0	11.9±1.7	0.01
Incident count of leukocytes (/mm ³), mean±SD	10772±4687	13085±12466	12323±2878	0.74
Incident rate of platelets (/mm ³), mean±SD	251583±5976	368000±117380	375000±8485	0.04
Incident C-reactive protein (mg/L), mean±SD	31.2±58.4	172.5±99.2	40.0±31.9	0.005
Evolution into recurrence, % (n)	16.7% (4)	0% (0)	0% (0)	0.11
Permanent stop of the assigned bDMARDs, % (n)	70.8% (17)	40% (6)	10% (1)	0.03

GIP = gastrointestinal perforation; TCZ = tocilizumab; RTX = rituximab; ABA = abatacept; SD = standard deviation; GCs = glucocorticoids; NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory drugs

DISCUSSION

The objective of this study was to investigate the association between GIP and treatment with TCZ by evaluating the risk of GIP among French registries using a propensity score approach, and by identifying possible causes to this association.

Our study confirmed an increased risk of GIP in TCZ treated patients in the IPW cohort, while the crude analysis was not significant, which suggests a presumptive indication bias between the choice of bDMARD and the underlying GIP risk. Even if the comparator is different, the observed risk was similar to what Strangfeld et al.(6) and Xie et al.(7) reported (HR = 4.5 vs csDMARDs,(6) HR = 2.5 vs TNFi,(7) and OR = 4.0 vs RTX or ABA in our study). We hypothesize that the analysis of the ARTIS registry failed to demonstrate a crude increased risk,(9) because of an indication bias linked to the preferential choice of a bDMARD associated with patients' individual risks, mitigated in our study by the propensity score approach. Furthermore, in addition to confirm an increased risk of GIP in TCZ treated patients, our study also demonstrated an increased risk of diverticulitis, and an increased risk of diverticular GIP in TCZ patients. Finally, as shown by Strangfeld et al.,(6) patients experiencing diverticulitis or GIP in this study were also less symptomatic (clinical presentation and laboratory parameters) when treated by TCZ compared to RTX or ABA. However, mortality rate among TCZ-treated patients experiencing GIP was lower in our study than what was previously observed (between 15.4% and 46%). This could be explained by the sensibilization of the French rheumatologists to that increased risk already described in these two studies.(6,7) Indeed, the absence of abdominal pain was associated with an increased risk of mortality in GIP in patients with autoimmune disease.(18) In our study, abdominal pain was noticed in all GIP patients, whereas only a few of those treated with TCZ had abdominal pain in the RABBIT registry.(6)

The underlying mechanism of action behind the increased risk of GIP in RA patients treated with TCZ remains unknown. In vitro studies demonstrated that IL-6 is required to maintain small intestinal crypt homeostasis.(19) Moreover, IL-6 seems to play a key role in intestinal epithelial cell proliferation and renewal following an injury,(20) and as well as in epithelial cell protection against inappropriate apoptosis(21). It also has been demonstrated that IL-6 mediates the colonic contraction.(22,23) Therefore, we hypothesized that in a susceptible RA patients, neutralization of IL-6 would favor diverticulitis (due to the change in the colonic contraction) with an atypical inflamed presentation. The digestive epithelium would not repair the primum lesion and this diverticulitis might develop into a GIP.

This study has strengths and limitations. Important risk factors of GIP, such as history of diverticulitis, treatment with NSAIDs, and higher body mass index (BMI) were not systematically collected in the 3 French registries, so it was unfeasible and inaccurate to analyze them. Another limitation could be linked to the study design (observational registries) resulting in missing data, lack of randomization and a possible channeling bias (tendency for clinicians to prescribe treatment based on patients' characteristics). To minimize bias, a propensity score approach was used. Of note, study results could not be generalized to all RA patients, particularly to bDMARDs-naïve patients, because most of study patients were refractory to a previous bDMARD. Finally, the low number of diverticulitis or GIPs observed in these registries probably lower statistical power and therefore some risk factors could probably not be identified.

Study strengths of our study are the prospective design, the multi-centric setting, and the large sample size ; the exhaustive collection of medical data to characterize and adjudicate AEs to be included in the analyses; and the mitigation of the indication bias using a propensity score approach and therefore mimicking a pseudo-randomization design.

To conclude, using a propensity score approach, TCZ was associated with an increased risk of diverticulitis, GIP and GIP due to diverticulitis but not to other etiologies compared to RTX and ABA. This study confirmed an increased risk of GIP in RA patients treated with TCZ and could reflect an increased risk of diverticulitis with disconcerting clinical presentation.

Acknowledgments: The authors thank all the investigators of the AIR, ORA and REGATE registries for their contribution and the French Society of Rheumatology, promoter of the three registries. The authors particularly thanks the investigators who helped to retrospectively collected data on patients with gastrointestinal adverse events : M.Ardizzonne, A.Baillet, J.C.Balblanc, F.Berenbaum, J.M.Berthelot, C.Cadene, A.Cantagrel, I.Chary-Valckenaere, P.Claudepierre, C.Confavreux, A.Constantin, X.Deprez, P.Dieude, M.Dougados, B.Fautrel, C.Fayolle, R.M.Flipo, M.Gayraud, E.Houvenagel, N.Lecuyer, C.Leveque-Michaud, D.Loeuille, C.Marcelli, L.Marguerie, S.Martinon, J.F. Maillefert, P.Moreau, A.Nutz, B.Pallot-Prades, S.Perrot, E.Pertuiset, A.Rouidi, B.Saint-Marcoux, C.Salliot, A.Saraux, J.Sibilia, C.Zarnitsky and L.Ziegler

Competing Interest: The authors declare no conflict of interest

Contributors: Conception or design of the work: CR, JM, CL, XM, JEG. Data collection: CR, IP, PR. Data analysis and interpretation: CR, JM, CL. Drafting the article: CR, JM, CL, BC. Critical revision of the article: CR, JM, CL, BC, XM, JEG. Final approval of the version to be published: CR, CL, BC, EH, IP, PR, TS, DW, TP, JEG, XM, JM.

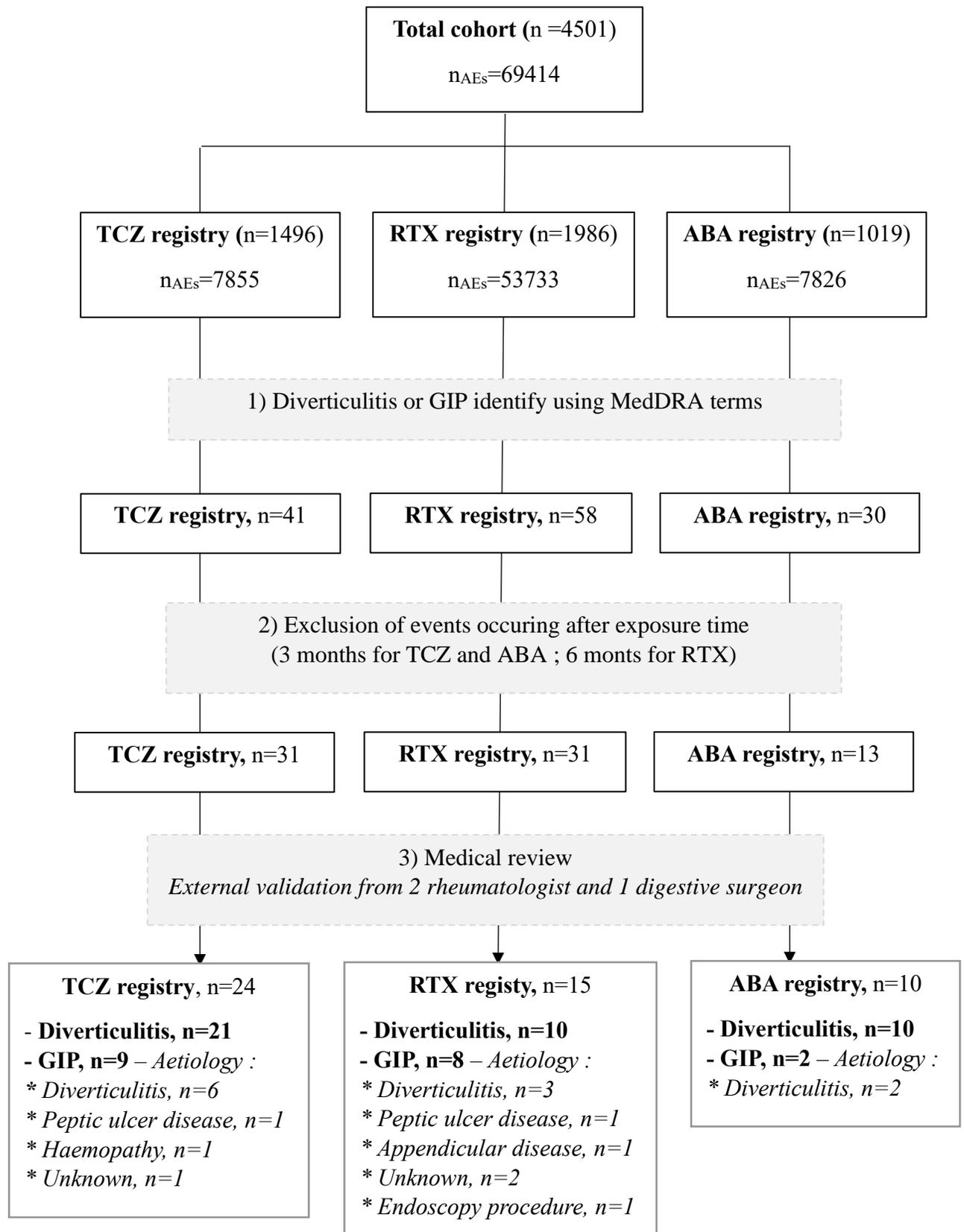
Funding: The French Society of Rheumatology received unrestricted grants from Bristol-Myers Squibb for Oencia and Rheumatoid Arthritis (ORA), Roche for Autoimmunity and Rituximab (AIR) and REGistry-RoAcTEmra (REGATE), and Roche-Chugai for REGATE. These funders had no role in the collection, analysis, or interpretation of data, of preparation, review, or approval of the manuscript for publication.

References:

1. Curtis JR, Xie F, Chen L, Spettell C, McMahan RM, Fernandes J, et al. The incidence of gastrointestinal perforations among rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2011 Feb;63(2):346–51.
2. Myasoedova E, Matteson EL, Talley NJ, Crowson CS. Increased incidence and impact of upper and lower gastrointestinal events in patients with rheumatoid arthritis in Olmsted County, Minnesota: a longitudinal population-based study. *J Rheumatol*. 2012 Jul;39(7):1355–62.
3. Lanas A, Boers M, Nuevo J. Gastrointestinal events in at-risk patients starting non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for rheumatic diseases: the EVIDENCE study of European routine practice. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr;74(4):675–81.
4. Lanas A, Perez-Aisa MA, Feu F, Ponce J, Saperas E, Santolaria S, et al. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. *Am J Gastroenterol*. 2005 Aug;100(8):1685–93.
5. Curtis JR, Lanas A, John A, Johnson DA, Schulman KL. Factors associated with gastrointestinal perforation in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2012 Dec;64(12):1819–28.
6. Strangfeld A, Richter A, Siegmund B, Herzer P, Rockwitz K, Demary W, et al. Risk for lower intestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in comparison to treatment with other biologic or conventional synthetic DMARDs. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jul 12;
7. Xie F, Yun H, Bernatsky S, Curtis JR. Risk for Gastrointestinal Perforation among Rheumatoid Arthritis Patients receiving Tofacitinib, Tocilizumab, or other Biologics: Gastrointestinal Perforation in RA. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2016 May [cited 2016 Aug 24]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.39761>
8. Genovese M, Sebba A, Rubbert-Roth A. Long-term safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis following a mean treatment duration of 3.9 years. Presented at the European League Against Rheumatism 2013 in Madrid, Spain. EULAR Poster [Internet]. 2013; Available from: http://www.abstracts2view.com/eular/view.php?nu=EULAR13L_FRI0256
9. Barbulescu A, Askling J, Frisell T, Artis OBO. OP0231 Gastro-intestinal perforations among rheumatoid arthritis patients treated with biologic dmards: a nationwide swedish cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun 1;77(Suppl 2):164–5.
10. Ross JT, Matthay MA, Harris HW. Secondary peritonitis: principles of diagnosis and intervention. *BMJ*. 2018 18;361:k1407.
11. Mariette X, Gottenberg J-E, Ravaud P, Combe B. Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: data from the French registries. *Rheumatol Oxf Engl*. 2011 Jan;50(1):222–9.

12. Salmon J-H, Perotin J-M, Morel J, Dramé M, Cantagrel A, Ziegler LE, et al. Serious infusion-related reaction after rituximab, abatacept and tocilizumab in rheumatoid arthritis: prospective registry data. *Rheumatol Oxf Engl*. 2018 01;57(1):134–9.
13. Gottenberg J-E, Morel J, Perrodeau E, Bardin T, Combe B, Dougados M, et al. Comparative effectiveness of rituximab, abatacept, and tocilizumab in adults with rheumatoid arthritis and inadequate response to TNF inhibitors: prospective cohort study. *BMJ*. 2019 Jan 24;364:l67.
14. 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.
15. Dougados M, Simon P, Braun J, Burgos-Vargas R, Maksymowych WP, Sieper J, et al. ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Feb;70(2):249–51.
16. Rosenbaum PR. Model-Based Direct Adjustment. *J Am Stat Assoc*. 1987 Jun;82(398):387–94.
17. Austin PC, Stuart EA. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Stat Med*. 2015 Dec 10;34(28):3661–79.
18. Endo Y, Abe Y, Kawano S, Ando T, Sakamoto K, Tamura N. The Association between Absence of Abdominal Pain and Mortality in Lower Intestinal Perforation in Patients with Autoimmune Rheumatic Diseases. *BioMed Res Int*. 2019 Feb 17;2019:1–8.
19. Jeffery V, Goldson AJ, Dainty JR, Chieppa M, Sobolewski A. IL-6 Signaling Regulates Small Intestinal Crypt Homeostasis. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2017 01;199(1):304–11.
20. Kuhn KA, Manieri NA, Liu T-C, Stappenbeck TS. IL-6 stimulates intestinal epithelial proliferation and repair after injury. *PloS One*. 2014;9(12):e114195.
21. Dann SM, Spehlmann ME, Hammond DC, Iimura M, Hase K, Choi LJ, et al. IL-6-dependent mucosal protection prevents establishment of a microbial niche for attaching/effacing lesion-forming enteric bacterial pathogens. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2008 May 15;180(10):6816–26.
22. Chang X-W, Qin Y, Jin Z, Xi T-F, Yang X, Lu Z-H, et al. Interleukin-6 (IL-6) mediated the increased contraction of distal colon in streptozotocin-induced diabetes in rats via IL-6 receptor pathway. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(5):4514–24.
23. Zhang L, Hu L, Chen M, Yu B. Exogenous interleukin-6 facilitated the contraction of the colon in a depression rat model. *Dig Dis Sci*. 2013 Aug;58(8):2187–96.

Figure 1 Flowchart of case selection and validation process – TCZ = tocilizumab, RTX = rituximab, ABA = abatacept, GIP = Gastro-intestinal Perforation

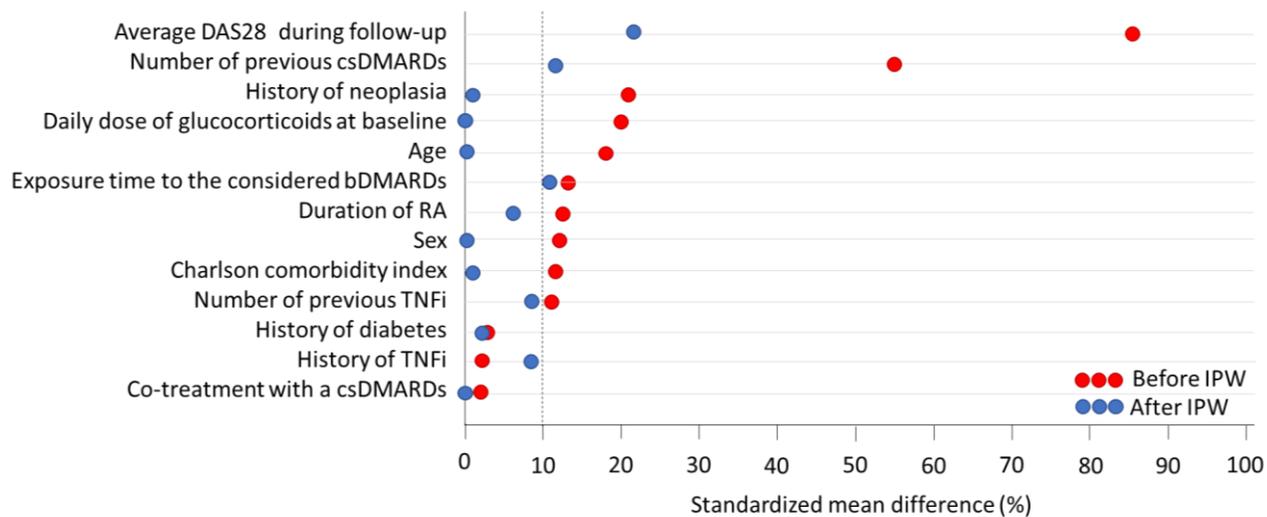


Supplementary Table S1 : Terms used to identify GIP or diverticulitis among the adverse events recorded in the three French registries, translated in French.	
Abcès abdominal, abcès de l'abdomen	Fistule recto-urétrale
Abcès anal, abcès de l'anus	Gangrène gastro-intestinale
Abcès appendiculaire, abcès de l'appendice	Hémorragie gastrique
Abcès colique, abcès du colon	Hémorragie gastro-intestinale
Abcès de la paroi abdominale.	Hémorragie intestinale
Abcès du cul de sac de douglas	Hémorragie intra-abdominale
Abcès intestinal, abcès de l'intestin	Perforation diverticulaire
Abcès para-œsophagien	Perforation duodénale
Abcès péritonéal, abcès de péritoine	Perforation d'ulcère duodéal
Abcès périnéal, abcès du périnée	Perforation d'ulcère gastrique
Abcès péri-rectal	Perforation d'ulcère gastro-intestinal
Abcès rectal, abcès du rectum	Perforation d'ulcère iléal
Abcès rétro-péritonéal	Perforation d'ulcère intestinal
Fistule trachéo-oesophagienne	Perforation d'ulcère jéjunal
Fistule anale	Perforation d'ulcère œsophagien
Fistule aorto-duodénale	Perforation d'ulcère peptique
Fistule aorto-oesophagienne	Perforation gastrique
Fistule ano-vulvaire	Perforation gastro-intestinale
Fistule colique	Perforation iléale
Fistule entéro-colique	Perforation intestinale
Fistule entéro-cutanée	Perforation du petit intestin
Fistule entéro-vésicale	Perforation jéjunal
Fistule gastro-intestinale	Perforation œsophagienne
Fistule gastrique	Perforation rectale
Fistule gastro-pleurale	Péritonite
Fistule gastro-splénique	Péritonite bactérienne
Fistule intestinale	Rupture de l'œsophage
Fistule oesophago-bronchique	Ulcère perforé

Supplementary table S2: List of data retrospectively collected in patients' medical records to characterize the gastro-intestinal adverse event and confirm the diverticulitis or GIP

<i>The following information were collected (status at the time of the event):</i>
<p>Treatment at the time of the event:</p> <ul style="list-style-type: none"> - csDMARDs: type and dosage - GCs: type and dosage, - NSAIDs: type and dosage, - bDMARDs: Date of late perfusion, dose, frequency
<p>RA activity in the last 3 months:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Date of evaluation - Swollen and tender joint count - Visual analogic scale on activity from patients and rheumatologist - VS (mm/h) and CRP (mg/L) - DAS28, DAS28-CRP, CDAI
<p>Risk factors for GIP or diverticulitis:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tobacco and alcohol exposure - History of diabetes, dyslipidemia, <i>Helicobacter pylori</i> infection, diverticulosis/diverticulitis/GIP, solid or hematological gastrointestinal cancer, inflammatory bowel disease (IBD), other intestinal diseases
<p>General facts about gastro-intestinal AE:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Date of symptom onset - Date of diagnosis - Anatomical location (upper or lower tract) - Etiology of GIP when applicable - Clinical presentation - Laboratory parameters: hemoglobin, leukocytes including neutrophil and lymphocyte count, platelets, C-reactive protein (CRP), urea, creatinine, albumin - Presentation on abdominal scan
<p>Treatment strategy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Treatment of gastro-intestinal AE - Management of the current bDMARDs (stop, switch, continue)
<p>Outcome: Cure, recurrence, death</p>

Supplementary figure S3: Balance of covariates included in the propensity score before and after inverse probability weighting (IPW)



Supplementary table S4: Mortality Rates within 30 days after diverticulitis or GIP

Number of deaths among all patients n (%)	ALL patients (n=4501)	TCZ registry (n=1496)	RTX registry (n=1986)	ABA registry (n=1019)
All cause mortality	385 (8.5)	28 (1.9)	244 (12.3)	113 (11.1)
Deaths within 30 days after :				
- Diverticulitis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
- GIP	2 (0.04)	1 (0.07)	1 (0.05)	0 (0)
Number of deaths among patients experiencing a GIP	2 (10.5)	1 (11.1)	1 (12.5)	0 (0)

TCZ = tocilizumab; RTX = rituximab; ABA = abatacept; GIP = Gastrointestinal perforation

Annexe 2 : Détail de l'ensemble des variables recueillies lors de la visite d'inclusion puis lors des visites de suivi dans le registre REGATE, AIR-PR et ORA.

1) REGATE

A la visite d'inclusion, les données suivantes étaient recueillies :

- Données spécifiques à la visite : date, hôpital, service, chef de service, médecin investigateurs, initiales nom, initiales prénom, participation au registre AIR-PR, participation au registre ORA
- Données démographiques du patient : sexe, date de naissance, âge en années, département de naissance, localité de naissance, situation professionnelle
- Antécédents médicaux et chirurgicaux du patient :
 - o Evaluation des facteurs de risques cardiovasculaires
 - Facteurs de risques : âge (homme \geq 50 ans, femme \geq 60 ans), antécédents familiaux de maladie coronaire, tabac (actif ou arrêt \leq 3 ans), hypertension artérielle (HTA), diabète de type II (DT2), HDL-cholestérol $<$ 0,4 g/L
 - Facteurs protecteurs : HDL-cholestérol $>$ 0,6 g/L
 - Score de Framingham
 - o Existence d'un diabète de type I
 - o Existence de pathologies cardiovasculaires : angor, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque, autres pathologies cardiaques
 - o Existence de pathologies respiratoires : insuffisance respiratoire chronique, antécédent de tuberculose maladie, tuberculose latente dépistée par un bilan pré-biothérapie et antibioprophylaxie tuberculeuse, BPCO et/ou dilatation des bronches, asthme, autres pathologies respiratoires
 - o Existence de pathologies digestives : perforation, ulcère duodéal, gastrite, diverticulose colique compliquée ou non, autre pathologie digestive, antécédent de chirurgie colique
 - o Existence de pathologies hépatiques : hépatite B, hépatite C, autres pathologies hépatiques
 - o Existence de pathologies rénales
 - o Existence d'anomalies lipidiques : hypercholestérolémie et traitement par statine, hypertriglycéridémie et traitement par fibrates
 - o Antécédent de cancer : nature, existence de métastases rémission complète
 - o Séropositivité VIH : traitement, date et taux de la dernière charge virale
 - o Antécédent d'infection sévère, antécédent d'infection récurrence, déficit immunitaire primitif ou acquis
 - o Antécédent de psoriasis, autre maladie auto-immune systémique (y compris un syndrome de Sjögren associé), autres pathologies chroniques associées
 - o Antécédent de prothèse ou d'arthrodèse : cardiaque/urologique/gynécologique, prothèse articulaire, arthrodèse
 - o Existence d'une perte d'autonomie majeure pour la toilette, l'alimentation, et les activités de la vie quotidienne
- Données de la PR :
 - o Année du diagnostic de la PR
 - o Antécédents de traitement de fond : corticothérapie (type, dose, fréquence, en cours à ce jour, motif d'arrêt), traitement de fond conventionnel (type, dose, fréquence de prise, traitement en cours à ce jour, motif d'arrêt), traitement par biothérapie (date de la première perfusion ou injection de biothérapie, contre-indication aux TNFi, type de biothérapie, date de début, nombre de perfusion/injection, traitement en cours à ce jour, date de fin, durée effective au moment du traitement (mois), motif d'arrêt)

- Signes articulaires : DAS28 et DAS 28-CRP (nombre d'articulations douloureuses (NAD) (/28), nombres d'articulations gonflées (NAG) (/28), évaluation visuelle analogique (EVA) activité de la maladie/patient (mm), vitesse de sédimentation (VS) à la 1^{ère} heure (mm), protéine C-réactive (CRP) (mg/L)), EVA activité de la maladie par le médecin (mm), EVA douleur (mm)
- Signes extra-articulaires :
 - Nodules rhumatoïdes : sous-cutanés, pulmonaires, autre
 - Sclérite ou épisclérite
 - Atteinte pulmonaire interstitielle
 - Vasculite rhumatoïde : cutanée, atteinte systémique, autre
 - Autres : amylose, psoriasis, syndrome de Felty ou pseudofelty ou syndrome LGL (Lymphocyte Large Granuleux), autre atteinte liée à la PR
- Données biologiques :
 - Date du bilan, VS (mm), CRP (mg/L), numération formule-sanguine (NFS), volume globulaire moyen (VGM) (μ^3), fer sérique (mg/L), ferritine ($\mu\text{g/L}$), transaminases (UI/L), sérologies virale VHC/VHB, bilan lipidique (g/L), électrophorèse des protéines plasmatiques (EPP) avec mesure du pic monoclonal, dosage pondéral des immunoglobulines (Ig), nombre de cellules CD19⁺ ou CD20⁺/mm³, nombre de cellules CD4⁺/mm³
 - Facteur rhumatoïde présent (taux, technique utilisée, seuil de positivité retenu par le laboratoire)
 - Anticorps (AC) anti-CCP présents (taux, technique utilisée, seuil de positivité retenu par le laboratoire)
- Initiation du traitement par TCZ :
 - Traitement par TCZ : poids du patient, dose de TCZ, date de la 1^{ère} perfusion, mode d'administration mensuelle du TCZ, réaction indésirable au cours de la perfusion (formulaire spécifique), autre effet indésirable après la première perfusion (formulaire spécifique)
 - Corticothérapie et traitement de fond : corticothérapie (médicament, date de début, dose (mg/j)), traitement de fond conventionnel associé (type, dose, fréquence), biothérapie associée (type, dose, fréquence, date de début)

A chaque visite de suivi, les données suivantes étaient recueillies :

- Données de la visite de suivi : Date, poids le jour de la visite
- Traitement TCZ en cours : perfusion depuis la dernière visite de suivi (date, dose)
- Données de suivi de la PR :
 - Corticothérapie et traitements de fond (identique au formulaire d'inclusion)
 - Efficacité sur les signes articulaires : DAS28 et DAS 28-CRP (NAD, NAG, EVA activité de la maladie/patient, VS, CRP, EVA activité de la maladie/médecin, EVA douleur), radiographie des mains et des pieds réalisées (aggravation, stabilisation, amélioration), indice fonctionnel (HAQ-modifié)
 - Efficacité sur les signes extra-articulaires (identique au formulaire d'inclusion)
 - Suivi biologique (identique au formulaire d'inclusion)
 - Décision thérapeutique-TCZ : poursuite/arrêt/reprise, modification du traitement (type, nouvelle dose, nouvel intervalle entre 2 perfusions (semaines), raisons de modifications), arrêt du traitement (transitoire/définitif, raisons d'arrêts), reprise (dose, date de perfusion, intervalle entre 2 perfusions, raisons de reprises)
 - Décision thérapeutique-autres traitements : corticothérapie (médicament concerné, type de modification, nouveau médicament, dose, motif de modification), traitement de fond conventionnel (médicament concerné, type et motif de modification, nouveau

- médicament, dose), biothérapie associée au TCZ (biothérapie concernée, type et motif de modification, arrêt du TCZ et modification par une autre biothérapie)
- Utilisation du système de soins : consultations intermédiaires depuis la dernière visite (nombre, type (rhumatologue/médecin traitant/autres spécialistes), hospitalisation depuis la dernière visite (motif), infiltrations articulaires depuis la dernière visite (type, nombre), moyen de transport utilisé par le patient pour se rendre à l'hôpital
- Patient perdu de vue ou décédé : perdu de vue (date de dernières nouvelles, raisons), patient adressé à un autre médecin (nom et ville du médecin), patient décédé (date et causes du décès)
-

2) AIR-PR

A la visite d'inclusion, les données suivantes étaient recueillies :

- Données spécifiques à la visite : date, hôpital, service, chef de service, médecin investigateurs, initiales nom, initiales prénom
- Données démographiques du patient : sexe, date de naissance, âge en années, localité de naissance, situation professionnelle actuelle
- Antécédents médicaux et chirurgicaux du patient :
 - o Présence de facteurs de risques cardiovasculaires (HTA, diabète, dyslipidémie, tabac), ou existence d'une pathologie coronarienne
 - o Existence d'une insuffisance cardiaque (NYHA), rénale, hépatique ou respiratoire
 - o Antécédent d'infection sévère ou récidivante, déficit immunitaire primitif ou acquis
 - o Antécédent de cancer : nature, métastases, rémission complète
 - o Antécédent de réaction allergique sévère ou anaphylactique liées à une biothérapie par AC murins ou humanisés
 - o Autre maladie auto-immune systémique (à l'exception d'un syndrome de Sjögren associé)
 - o Antécédent de psoriasis
 - o Existence d'une perte d'autonomie majeure pour la toilette, l'alimentation, et les activités de la vie quotidienne
 - o Antécédent de chirurgie orthopédique sans rapport avec la PR (type, date, complications), non orthopédique sans rapport avec la PR (type, date, complications), orthopédique en rapport avec la PR (type, date, complications)
- Données de la PR :
 - o Année du diagnostic de la PR, critères ACR de PR
 - o Antécédents de traitement de fond : corticothérapie, traitements de fond conventionnel (type), association de traitement de fond, biothérapie (antécédent de traitement par TNFi (nombre de TNFi utilisé, nom du TNFi, durée du traitement (mois), motif d'arrêt)), contre-indication aux TNFi), IL1Ra, RTX (date de la dernière perfusion), ABA, autre biothérapie dans le cadre d'un protocole thérapeutique, date de dernière injection ou perfusion d'une biothérapie)
 - o Indication du traitement par RTX : PR réfractaire, lymphome (date du diagnostic, type histologique, stade), vascularite rhumatoïde, amylose, autre indication
 - o Signes articulaires : DAS28 et DAS 28-CRP (nombre d'articulations douloureuses (NAD) (/28), nombres d'articulations gonflées (NAG) (/28), évaluation visuelle analogique (EVA) activité de la maladie/patient (mm), vitesse de sédimentation (VS) à la 1^{ère} heure (mm), protéine C-réactive (CRP) (mg/L)
 - o Signes extra-articulaires :
 - Vascularite rhumatoïde : preuve histologique, atteinte rénale, neurologique périphérique, digestive, cardiaque, autre

- Amylose : créatinémie ($\mu\text{mol/L}$), protéinurie ($\text{g}/24\text{h}$), autre complication liée à l'amylose
 - Autre atteinte liée à la PR
- Données biologiques :
 - NFS, anomalie du bilan hépatique, sérologie virale VHB/VHC, EPP avec mesure du pic monoclonal (g/L), phénotypage des lymphocytes circulants, dosage pondéral des Ig
 - Facteur rhumatoïde présent (taux, seuil de positivité retenu par le laboratoire)
 - Anticorps (AC) anti-CCP présents (taux, seuil de positivité retenu par le laboratoire)
- Initiation du traitement par RTX :
 - Traitement par RTX : modalités de perfusion, date de la première et de la seconde perfusion si 2 injections, réaction indésirable au cours de la perfusion (formulaire spécifique), autre effet indésirable après la première perfusion (formulaire spécifique)
 - Traitement de fond associé (type, posologie), corticothérapie associée, traitement par statine (dose)
 - Prémédication (100 mg de méthylprednisolone, antihistaminique, paracétamol, autre)

A chaque visite de suivi, les données suivantes étaient recueillies :

- Evènement indésirable depuis la dernière visite (formulaire spécifique)
- Données de la visite de suivi : Date
- Efficacité du RTX : appréciation globale de l'efficacité du RTX (inefficacité primaire/rechute, efficacité sur les signes de la maladie, efficacité sur la corticodépendance)
- Données de suivi de la PR :
 - Corticothérapie (dose), traitements de fond (type, posologie)
 - Efficacité sur les signes articulaires : DAS28 et DAS 28-CRP (NAD, NAG, EVA activité de la maladie/patient, VS, CRP), radiographie des mains et des pieds réalisées (aggravation), indice fonctionnel HAQ-modifié
 - Efficacité sur les signes extra-articulaires : présence de signes extra-articulaires au moment de la perfusion/au moment de la visite de suivi, efficacité sur le lymphome, la vascularite rhumatoïde, l'amylose, une autre atteinte liée à la PR
 - Suivi biologique (identique au formulaire d'inclusion)
 - Décision thérapeutique-RTX : intention de retraiter (raisons de retraitement ou de non-retraitement)
 - Décision thérapeutique-autres traitements : corticothérapie (dose), traitement de fond conventionnel (type de modification, médicament concerné, date d'initiation, nouvelle dose)
- Utilisation du système de soins : hospitalisation depuis la dernière visite (type, durée, motif, infiltration au cours de l'hospitalisation), consultations depuis la dernière visite (nombre, type (rhumatologue/médecin traitant/autres spécialistes, motif)
- Patient perdu de vue ou décédé : perdu de vue (date de dernières nouvelles, raisons), patient adressé à un autre médecin (nom et ville du médecin), patient décédé (date et causes du décès)
-

3) ORA

A la visite d'inclusion, les données suivantes étaient recueillies :

- Données spécifiques à la visite : date, hôpital, service, chef de service, médecin investigateurs, initiales nom, initiales prénom, participation au registre AIR-PR
- Données démographiques du patient : sexe, date de naissance, âge en années, localité de naissance, poids, situation professionnelle actuelle
- Antécédents médicaux et chirurgicaux du patient :

- Présence de facteurs de risques cardiovasculaires (HTA, diabète, dyslipidémie, tabac), existence d'une pathologie cardiovasculaire (angor, antécédent d'infarctus du myocarde, antécédent d'AVC, insuffisance cardiaque (NYHA), autre)
- Existence d'une pathologie respiratoire : insuffisance respiratoire chronique, antécédent de tuberculose, BPCO et/ou dilatation des bronches, asthme, autre
- Existence de pathologies hépatiques : hépatite B, hépatite C, autre
- Existence de pathologies rénales
- Antécédent de cancer : date de diagnostic, nature du cancer, métastases, rémission complète
- Séropositivité VIH : traitement, date et taux de la dernière charge virale
- Antécédent d'infection sévère ou récidivante, déficit immunitaire primitif ou acquis
- Antécédent de psoriasis
- Autre maladie auto-immune systémique (y compris un syndrome de Sjögren associé)
- Autre pathologie chronique associée
- Antécédent de chirurgie orthopédique sans rapport avec la PR (type, date, complications), non orthopédique sans rapport avec la PR (type, date, complications), orthopédique en rapport avec la PR (type, date, complications)
- Existence d'une perte d'autonomie majeure pour la toilette, l'alimentation, et les activités de la vie quotidienne
- Données de la PR :
 - Année du diagnostic de la PR, critères ACR de PR
 - Antécédents de traitement de fond : corticothérapie (traitement en cours à ce jour, motif d'arrêt), traitements de fond conventionnel (type, traitement en cours à ce jour, motif d'arrêt), biothérapie (date de la dernière perfusion ou injection, nom de la dernière biothérapie, existence d'une contre-indication aux TNFi, nombre de perfusion, traitement en cours à ce jour, durée, motif d'arrêt)
 - Signes articulaires : DAS28 et DAS 28-CRP (nombre d'articulations douloureuses (NAD) (/28), nombres d'articulations gonflées (NAG) (/28), évaluation visuelle analogique (EVA) activité de la maladie/patient (mm), vitesse de sédimentation (VS) à la 1^{ère} heure (mm), protéine C-réactive (CRP) (mg/L), EVA activité de la maladie/médecin (mm), EVA douleur (mm)
 - Signes extra-articulaires :
 - Vascularite rhumatoïde : preuve histologique, atteinte rénale, neurologique périphérique, digestive, cardiaque, autre
 - Amylose : date d'apparition des premiers symptômes, créatinémie ($\mu\text{mol/L}$), protéinurie (g/24h), autre complication liée à l'amylose, antécédents de traitements spécifiques
 - Psoriasis : date d'apparition des premiers symptômes, preuve histologique
 - Autre atteinte liée à la PR
- Données biologiques :
 - Date du bilan, VS (mm), CRP (mg/L), NFS, anomalie du bilan hépatique (ASAT, ALAT), sérologie virale VHB/VHC, EPP avec mesure du pic monoclonal (g/L), phénotypage des lymphocytes circulants, dosage pondéral des Ig
 - Facteur rhumatoïde présent (taux, seuil de positivité retenu par le laboratoire)
 - Anticorps (AC) anti-CCP présents (taux, seuil de positivité retenu par le laboratoire)
- Initiation du traitement par ABA :
 - Traitement par ABA : dose, date de la première perfusion, réalisation initiale de 3 perfusions (J1, J15, J29), réaction indésirable au cours de la perfusion (formulaire spécifique), autre effet indésirable après la première perfusion (formulaire spécifique)

- Corticothérapie associée (dose), traitement de fond conventionnel associé (type, posologie), biothérapie associée (type, dose, fréquence d'administration)

A chaque visite de suivi, les données suivantes étaient recueillies :

- Données de la visite de suivi : Date, poids le jour de la visite de suivi
- Efficacité de l'ABA : appréciation globale de l'efficacité de l'ABA (aggravation, stabilisation, amélioration)
- Données de suivi de la PR :
 - Traitement en cours : corticothérapie associée (dose), traitement de fond conventionnel associé (type, posologie), biothérapie associée (type, dose, fréquence d'administration)
 - Efficacité sur les signes articulaires : DAS28 et DAS 28-CRP (NAD, NAG, EVA activité de la maladie/patient, VS, CRP), radiographie des mains et des pieds réalisées (aggravation, stabilisation, amélioration, date), indice fonctionnel HAQ-modifié
 - Efficacité sur les signes extra-articulaires : présence de signes extra-articulaires au moment de la perfusion/au moment de la visite de suivi, efficacité sur la vascularite rhumatoïde, l'amylose, le psoriasis, une autre atteinte liée à la PR
 - Suivi biologique (identique au formulaire d'inclusion)
 - Décision thérapeutique-ABA : poursuite du traitement, modification du traitement, motif d'arrêt, date dernière perfusion, nombre total de perfusions reçues
 - Décision thérapeutique-autres traitements : corticothérapie (type de modification, dose), traitement de fond conventionnel (motif, type de modification, médicament concerné, nouvelle dose), biothérapie associée (type de modification, nouvelle biothérapie, nouvelle dose)
- Utilisation du système de soins : hospitalisation depuis la dernière visite (type, durée, motif), consultations intermédiaires depuis la dernière visite (nombre, type (rhumatologue/médecin traitant/autres spécialistes), infiltrations articulaires au cours des 6 mois (nombre)
- Patient perdu de vue ou décédé : perdu de vue (date de dernières nouvelles, raisons), patient adressé à un autre médecin (nom et ville du médecin), patient décédé (date et causes du décès)

:

Annexe 3 : Schéma de suivi du registre REGATE (Tocilizumab = TCZ)

Contenu des visites "patient"

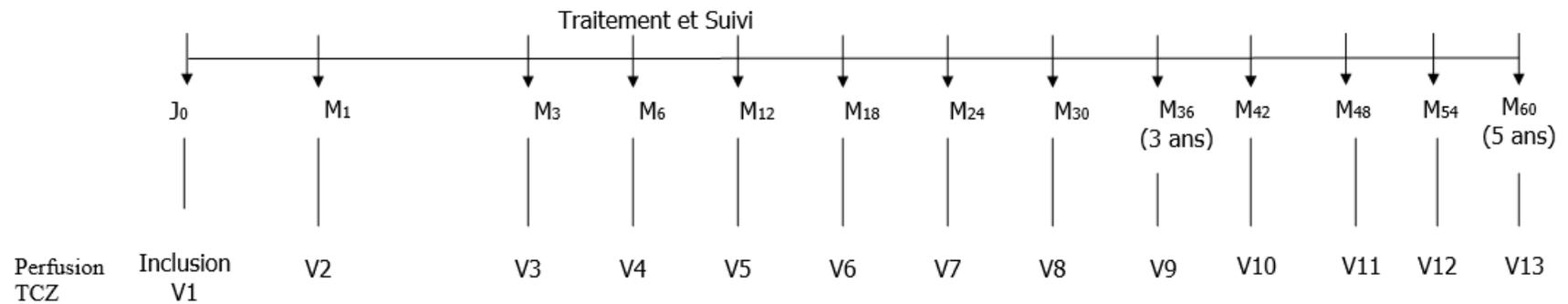
Données recueillies	Inclusion (V1)	1 mois (V2)	3 mois V3	6 mois V4	12 mois V5	Vn	Sortie étude
Information patient	X						
Recueil consentement	X						
Histoire de la maladie	X						
Antécédents significatifs	X						
Pathologies concomitantes	X	X	X	X	X	X	X
Vérification CI/CNI	X						
Vérification critères de sortie d'étude		X	X	X	X	X	X
Traitements concomitants	X	X	X	X	X	X	X
Examen clinique	X	X	X	X	X	X	X
Score DAS28	X	X	X	X	X	X	X
Bilan biologique habituel*	X	X	X	X	X	X	X
Bilan immunologique habituel **	X		X	X		X	X
Recueil EI/EIG		X	X	X	X	X	X
Radio des mains et des pieds	X						

* bilan biologique habituel = NFS- biochimie - VS, CRP, TGO et TGP ; bilan lipidique (seulement à V1 et V3 puis 1 fois par an et à la sortie d'étude)

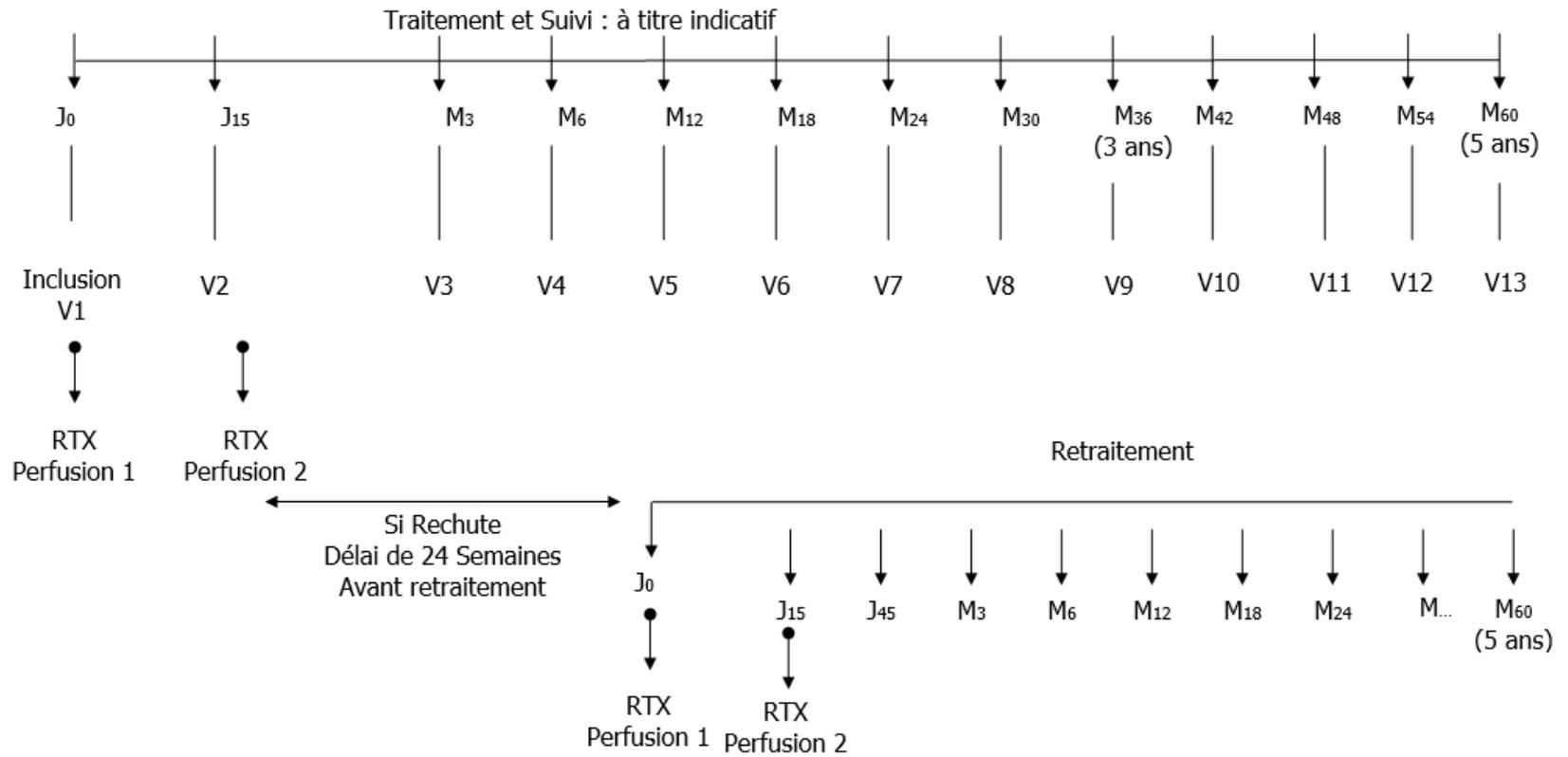
** bilan immunologique habituel = Anticorps anti-nucléaires (dosage quantitatif), facteur rhumatoïde, anti-CCP (dosage quantitatif)

*** bilan

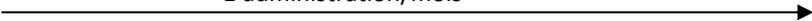
N= visites suivantes



Annexe 4 : Schéma du suivi de AIR-PR (rituximab = RTX)



Annexe 5 : Schéma de suivi du registre ORA (abatacept = ABA)

	J0	J15	J28	M2	M3	M6	M12	M18	M24	M30	M36	M42	M48	M54	M60
							1 an		2 ans		3 ans		4 ans		5 ans
Visite	V1		V2		V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13
	Inclusion														
Administration (protocole initial)	X	X	X												
Administration (protocole entretien: 1 fois/mois)				<p style="text-align: center;">1 administration/mois</p> 											

Annexe 6 : Variables d'intérêt dans chaque registre

Données à recueillir	Modalités	AIR	ORA	REGATE
1/ Patient, à l'inclusion				
N° de patient		NA	NA	NA
Registre	REGATE, AIR, ORA	NA	NA	NA
Suivi dans un autre registre		NA	[airpr/1] [airpr/2] page 7	[INC_airpr/1] [INC_airpr/2] [INC_ora/1] [INC_ora/2] page 7
Dose produit		NA	[doseabatacept/1] [doseabatacept/2] [doseabatacept/3] page 26	[TOCldose/1] [TOCldose/2] [TOCldose/3] + [TOClautre dose] [TOCldoseR]
Ville de suivi		[hopital], page 6	[hopital], page 6	[INFO_hopital] page 6
Durée de suivi dans les registres		Calcul entre date de sortie de registre et date d'inclusion	Calcul entre date de sortie de registre et date d'inclusion	Calcul entre date de sortie de registre et date d'inclusion
Date d'inclusion dans le registre		[visdt]21, page 6	[visdt], page 6	[visdt] page 6
Date de fin de suivi		Dernière date de suivi ?	Dernière date de suivi ?	Dernière date de suivi ?
Age		[age], page 6	[age] page 6	[age] page 6
Date de naissance		[datenaiss], page 6	[datenaiss] page 6	[datenaiss] page 6
Sexe	Homme, Femme	[sex/1] ou [sex/2], page 6	[sex/1] [sex/2] page 6	[sex/1] [sex/2] page 6
Poids		NR	[poids] page 6	[EXAMCPoids] page 30
Antécédent de diabète	OUI, NON, non compliqué, complication d'organe	[cardiovasc/1], [cardiovasc/2], + [preciscardio], page 8	[cardiovasc/1], [cardiovasc/2] + [preciscardio/2] page 7 Ou [diabeteouinon/1] [diabeteouinon/2] page 9	[FRHyperCholes / 0 1] page 9
Antécédent de dyslipidémie	OUI, NON	[cardiovasc/1], [cardiovasc/2], + [preciscardio], page 8	[cardiovasc/1], [cardiovasc/2] + [preciscardio/3] page 9	[AMALipidique/1] [AMALipidique/2] page 13
Tabac	OUI, NON, actif, sévré	[cardiovasc/1], [cardiovasc/2], + [preciscardio], page 8	[cardiovasc/1], [cardiovasc/2] + [preciscardio/4] page 9	[FRTabac / 0 1] (actif ou arret < 3 ans) page 9
Antécédents autres	Libre	NR	[autrepatho/1] [autrepatho/2] page 13 [precisautrepatho]	[AMAutrePathoChro/1] [AMAutrePathoChro/2] page 15 + [AMAutrePathoPrecis]
Hépatopathie	OUI, NON	[insuffisance/1], [insuffisance/2], page 8, si oui, préciser, [insuhepatique/ 0 1], page 9	[insuhepatique/1] [insuhepatique/2] page 10	[AMIhepatique/1] [AMIhepatique/2] page 12
Antécédent de cancer solide	OUI, NON	[antcancer/1] ou [antcancer/2], page 10, si oui préciser, [naturecancer]	[antcancer/1] [antcancer/2] page 11 + [naturecancer]	[AMcancer/1] [AMcancer/2] [AMCAnature] page 14
SIDA	OUI, NON	[deficit/1] ou [deficit/2], page 9, si oui, précision, [precisdefi]	[vih/1] [vih/2] page 11	[AMVIH/1] [AMVIH/2] page 14
Insuffisance rénale	OUI, NON, modérée, sévère	[insuffisance/1], [insuffisance/2], page 8, si oui, préciser, [insurenale/ 0 1], page 9	[insurenale/1] [insurenale/2] page 10 + [precispathorenale]	[AMlrenale/1] [AMlrenale/2] page 13 + [AMIRNAutrePathoPrecis] 34
Insuffisance cardiaque congestive	OUI, NON	[insuffisance/1], [insuffisance/2], page 8, si oui, préciser, [insucardiaque/ 0 1], page 9	[insucardiaque/1] [insucardiaque/2] page 9 + [precispathocardio/4]	[AMlcardiaque/1] [AMlcardiaque/2] +

Infarctus du myocarde	OUI, NON	[cardiovasc/1], [cardiovasc/2], + [preciscardio], page 8	[insucardiaque/1] [insucardiaque/2] page 9 + [precispathocardio/2]	[AMlcardiaque/1] [AMlcardiaque/2] + [AMICInfarctus/1] [AMICInfarctus/2] page 9
Maladie pulmonaire chronique	OUI, NON	[insuffisance/1], [insuffisance/2], page 8, si oui, préciser, [insurespiratoire/ 0 1], page 9	[insurespiratoire/1] [insurespiratoire/2] page 10	[AMlrespiratoire/1] [AMlrespiratoire/2] page 10
Maladie vasculaire périphérique	OUI, NON	[cardiovasc/1], [cardiovasc/2], + [preciscardio], page 8	[cardiovasc/1], [cardiovasc/2] + [preciscardio/5] page 9 [autrepathocardio] page 10	[AMlcardiaque/1] [AMlcardiaque/2] + [AMICAutrePatho/1] [AMICAutrePatho/2] [AMICAutrePathoPrecis] page 9
Maladie vasculaire cérébrale (AVC ou AIT)	OUI, NON	[cardiovasc/1], [cardiovasc/2], + [preciscardio], page 8	[insucardiaque/1] [insucardiaque/2] page 9 + [precispathocardio/3]	[AMlcardiaque/1] [AMlcardiaque/2] + [AMICAVC/1] [AMICAVC/2] page 9
Démence	OUI, NON	[perteauto/1] ou [perteauto/2], page 11. +/- si peu de personne avec reponse OUI, j'appellerai les centres pour avoir l'info exacte	[perteauto/1] ou [perteauto/2], page 14. +/- si peu de personne avec reponse OUI, j'appellerai les centres pour avoir l'info exacte	[AMPerteAuto/1] [AMPerteAuto/2] page 16 +/- si peu de personne avec reponse OUI, j'appellerai les centres pour avoir l'info exacte
Hémiplégie	OUI, NON	[perteauto/1] ou [perteauto/2], page 11. +/- si peu de personne avec reponse OUI, j'appellerai les centres pour avoir l'info exacte	[perteauto/1] ou [perteauto/2], page 14. +/- si peu de personne avec reponse OUI, j'appellerai les centres pour avoir l'info exacte	[AMPerteAuto/1] [AMPerteAuto/2] page 16 +/- si peu de personne avec reponse OUI, j'appellerai les centres pour avoir l'info exacte
Connectivite	OUI, NON	= autre maladie auto-immune, [autoimm/1] ou [autoimm/2], [precisauto], page 10	[autoimm/1] [autoimm/2] page 12 + [precisauto]	[AMMAutoimm/1] [AMMAutoimm/2] page 15 [AMMAutoimmuPrecis]
Leucémie	OUI, NON	[antcancer/1] ou [antcancer/2], page 10, si oui préciser, [naturecancer]	[antcancer/1] [antcancer/2] page 11 + [naturecancer]	[AMcancer/1] [AMcancer/2] [AMCAnature] page 14
Hémopathie	OUI, NON	[antcancer/1] ou [antcancer/2], page 10, si oui préciser, [naturecancer]	[antcancer/1] [antcancer/2] page 11 + [naturecancer]	[AMcancer/1] [AMcancer/2] [AMCAnature] page 14
Lymphome malin	OUI, NON	[presencelymphome/1] ou [presencelymphome/2], page 18	[antcancer/1] [antcancer/2] page 11 + [naturecancer]	[AMcancer/1] [AMcancer/2] [AMCAnature] page 14
Maladie ulcéreuse	OUI, NON	NR	[autrepatho/1] [autrepatho/2] page 13 [precisautrepatho]	[AMIDulcere/1] [AMIDulcere/2] page 12
Antécédent d'infection sévère ou récidivante	OUI, NON	[infection/1] ou [infection/2], page 9	[infection/1] [infection/2] page 12	[AMInfSevere/1] [AMInfSevere/2] page 14
Si oui, type	Précision	[precisinfe]	[precisinfe] page 12	[AMInfSPrecis] page 14
Date de diagnostic de la PR		[Ddiag], page 8	[F_PR_ANT_TTF_Ddiag] page 77	[Adiag] page 6
Durée de la PR		Calcul entre année diagnostic et année inclusion dans registre	Calcul entre année diagnostic et année inclusion dans registre	Calcul entre année diagnostic et année inclusion dans registre
Séropositive	OUI, NON	factrhumser/ 0 1], page 8	Selon résultats FR, ACPA	Selon résultats FR, ACPA
FR	Normaux, <3N, >3N	[presencecfr/1] ou [presencecfr/2] page 26, [FR], [biofrnorme] puis calcul	[presencecfr/1] [presencecfr/2] page 23 [FR], [biofrnorme] puis calcul	[presencecfr/1] [presencecfr/2] [FR] + [biofrnorme] puis calcul page 27
ACPA	Normaux, <3N, >3N	[presencecac/1] ou [presencecac/2] page 26 [acanticcp], [bioacnorme] puis calcul	[presencecac/1] ou [presencecac/2] page 24 [acanticcp], [bioacnorme] puis calcul	[presencecac/1] [presencecac/2] [acanticcp] + [bioacnorme] puis calcul
Vascularite	OUI, NON, type	[ind3/1] ou [ind3/2] page 18 ET [vas/1], [vas/2] page 22	[vas/1] [vas/2] page 18	[SEAVAS/1] [SEAVAS/2] page 21

Vascularite digestive	OUI, NON	Préciser page 22, [vasad/1] ou [vasad/2]	[vasad/1] [vasad/2]	[SEAVASAutre/1] [SEAVASAutre/2] [SEAVASAutrePrecis] page 21
Amylose	OUI, NON	[amyl/1] [amyl/2] page 23	[amyl/1] [amyl/2] page 19	[SEAAmyl/1] [SEAAmyl/2] page 21
Existence de patho digestive		NR	NR	[AMIDigestive/1] [AMIDigestive/2] page 11 + [AMIDPerforation/1] [AMIDPerforation/2] [AMIDUlcere/1] [AMIDUlcere/2] [AMIDGastrite/1] [AMIDGastrite/2] [AMIDDiverticulose/1] [AMIDDiverticulose/2] + [AMIDDiverticuloseComp/1] [AMIDDiverticuloseComp/2] [AMIDAutrePatho/1] [AMIDAutrePatho/2] + [AMIDAutrePathoPrecis] Page 12 [AMIDChirurgieColique/1] [AMIDChirurgieColique/2]
Erosive	OUI, NON	[lesradio/ 0 1], page 8	NR	NR
Historique des traitements	CsDMARDS : MTX, LEF, SSZ, HCQ ; bDMARDS 1 ^{ère} ligne (libre), 2 ^{ème} ligne (libre), 3 ^{ème} ligne (libre).....	[Cortic/1] ou [Cortic/2] page 12 [amed1/1] ou [amed1/2] page 12 [amed2/1] ou [amed2/2] page 13 [amed3/1] ou [amed3/2] page 13 [amed4/1] ou [amed4/2] page 13 [amed5/1] ou [amed5/2] page 13 [amed6/1] ou [amed6/2] page 13 [atfond/1] ou [atfond/2] + [precisass] page 13 [abio/1] ou [abio/2], page 13 [nbantiTNF/0] [nbantiTNF/1] [nbantiTNF/2] [nbantiTNF/3] page 14 [abio4/1] ou [abio4/2] page 16 [rtx/1] ou [rtx/2] page 16 + [dtderperfrutiximab] [abatacept/1] ou [abatacept/2] page 16 [autrebiother/1] ou [autrebiother/2] page 16 [precisautbio] [dateperfbio] page 16	[trtfond/1] [trtfond/2] [trtfond/3] [trtfond/4] [trtfond/5] [trtfond/6] [trtfond/7] [trtfond/8] page 74 + [trtfondpautre] [HASREPETITION_anttrttrbio/Y] [HASREPETITION_anttrttrbio/N] page 77 Si oui, préciser page 77 [date] page 77 + [antbiduree] page 78 [trtbio/1] [trtbio/2] [trtbio/3] [trtbio/4] [trtbio/5] [trtbio/6] + [NBPERF1] page 78	[HASREPETITION_anttrf/Y] [HASREPETITION_anttrf/N] page 93 [trtfond/1] [trtfond/2] [trtfond/3] [trtfond/4] [trtfond/5] [trtfond/6] [trtfond/7] [trtfond/8] [[trtfondpautre] [trtenc/1] [trtenc/2] [HASREPETITION_anttrttrbio/Y] [HASREPETITION_anttrttrbio/N] page 96 [date] [trtbio/1] [trtbio/2] [trtbio/3] [trtbio/4] [trtbio/5] [trtbio/6] [trtbio/7] [trtbio/8] [trtbio/9] [trtbio/prec] [NBPERF1]
Corticothérapie à l'inclusion	OUI, NON, posologie	[cort1/1] ou [cort1/2], [cortds1] page 28	[cort1/1] ou [cort1/2], [cortds1] page 26	[CORTI/1] [CORTI/2] page 31 [CORTIDose]
Traitement de la polyarthrite à l'inclusion	csDMARDS : OUI/NON, lequel, quelle posologie bDMARDS : RTX, ABA, TOCI, quelle posologie, quelle fréquence, date d'introduction	[trtfa/1] ou [trtfa/2] puis [trtfdesc/1], [trtfdesc/2], [trtfdesc/3], [trtfdesc/4], [trtfdesc/5], [trtfdesc/6], [trtfdesc/7], [trtfdesc/8], [desauttrtfond] [posologie] page 28	[trtfa/1] ou [trtfa/2] puis [trtfdesc/1], [trtfdesc/2], [trtfdesc/3], [trtfdesc/4], [trtfdesc/5], [trtfdesc/6], [trtfdesc/7], [trtfdesc/8], [desauttrtfond] [posologie] page 27 [bioassocieon/1] [bioassocieon/2] puis [biotherapie/1] [biotherapie/2] [biotherapie/3] [biotherapie/4] [biotherapie/5] [biotherapie/6]	[TRTF/1] [TRTF/2] page 31 puis [TRTFMethotrexate/1] [TRTFMethotrexate/2] [TRTFLeflunomide/1] [TRTFLeflunomide/2] [TRTFSulfasalazine/1] [TRTFSulfasalazine/2] [TRTFHydroxycloquine/1] [TRTFHydroxycloquine/2] [TRTFSelsdor/1] [TRTFSelsdor/2] [TRTFCyclosporine/1] [TRTFCyclosporine/2]

			[autrebio]	[TRTFazathiopine/1] [TRTFazathiopine/2] [TRTFAutre/1] [TRTFAutre/2] [TRTFAutrePrecis] [BIOassociee/1] [BIOassociee/2] [BIOtherapie/1] [BIOtherapie/2] [BIOtherapie/3] [BIOtherapie/4] [BIOtherapie/5] [BIOtherapie/6] [BIOtherapie/7] [BIOtherapie/8] [BIOtherapie/9] [BIOAutrePrecis]
NAD		[nbad] page 20	[nbad] page 16	[nbad] page 18
NAG		[nbag] page 20	[nbag] page 16	[nbag] page 18
EVA douleur		NR	[Eva_douleur] page 16	[Eva_douleur] page 18
EVA activité		[evapat] page 20	[evapat] page 16	[evapat] page 18
EVA médecin		NR	[evamed] page 16	[evamed] page 18
CRP		[CRP], page 20	[CRP], page 16	[CRP] page 18
VS		[VS1], page 20	[VS1], page 16	[VS1] page 18
DAS28 VS		[das28saisi] page 20	[das28saisi] page 16 [F_PR_Don_avant_trt_art_das28saisi] page 62 ou [F_PR_Don_avant_trt_art_das28] page 62	[das28saisi] page 18 [F_PR_1_PR_Don_avant_trt_art_das28saisi] page 81 [F_PR_1_PR_Don_avant_trt_art_das28] page 81
DAS28 CRP		[das28crpsaisi], page 20	[das28crpsaisi], page 16 [F_PR_Don_avant_trt_art_das28crpsaisi] page 62 [F_PR_Don_avant_trt_art_DASCRP] page 62	[das28crpsaisi] page 18 [F_PR_1_PR_Don_avant_trt_art_das28crpsaisi] page 81 [F_PR_1_PR_Don_avant_trt_art_DASCRP] page 81
CDAI		NA	A calculer en fonction des chiffres	A calculer en fonction des chiffres
2/Visite de suivi, à chaque visite de suivi pour faire un calcul de moyenne :				
Date de chaque visite de suivi		[F_PR_3_PR_Visite_suivi_visdt]	[visdt] page 40 [F_PR_Visite_suivi_visdt] page 43	F_PR_3_PR_Visite_suivi_TOCI_visdt] page 54
NAD		[nbad], page 68	[nbad] page 43	[nbad] page 60
NAG		[nbag], page 68	[nbag] page 43	[nbag] page 60
EVA douleur		NR	[Eva_douleur] page 44	[Eva_douleur] page 60
EVA activité		[evapat], page 68	[evapat] page 43	[evapat] page 60
EVA médecin		NR	[evamed] page 44	[evamed] page 60
CRP		[CRP], page 68	[CRP] page 44	[CRP] page 60
VS		[VS1], page 68	[VS1] page 43	[VS1] page 60
DAS28 VS		[das28saisi] page 68	[das28saisi] page 43 [F_PR_Visite_suivi_art_das28saisi] page 64 [F_PR_Visite_suivi_art_das28] page 64	[das28saisi] page 60 [F_PR_3_PR_Visite_suivi_art_das28saisi] page 83 [F_PR_3_PR_Visite_suivi_art_das28] page 83
DAS28 CRP		[das28crpsaisi], page 68	[das28crpsaisi] page 43 [F_PR_Visite_suivi_art_das28crpsaisi] page 64 [F_PR_Visite_suivi_art_DASCRP] page 64	[das28crpsaisi] page 60 [F_PR_3_PR_Visite_suivi_art_das28crpsaisi] page 83 [F_PR_3_PR_Visite_suivi_art_DASCRP] page 83
CDAI		NA	A calculer en fonction des chiffres	A calculer en fonction des chiffres
Corticothérapie	OUI, NON, posologie	[cortX/1] ou [cortX/2], [cortdsX] pager 30...*	[cort1/1] ou [cort1/2] + [cortds1] page 40	[CORTI/1] [CORTI/2] page 54 + [CORTIDose]
Changement de ttt de fond à chaque visite de suivi ?		[trtf/1] [trtf/0] + [medtrtf/1] [medtrtf/2] [medtrtf/3] [medtrtf/4] [medtrtf/5] [medtrtf/6] [medtrtf/7]	[trtfa/1] [trtfa/2] + [trtfdesc/1] [trtfdesc/2] [trtfdesc/3] [trtfdesc/4] [trtfdesc/5] [trtfdesc/6] [trtfdesc/7] [trtfdesc/8] page 40 [precauttrtfond]	[TRTF/1] [TRTF/2] page 54 puis [TRTFMethotrexate/1] [TRTFMethotrexate/2] [TRTFLeflunomide/1] [TRTFLeflunomide/2] [TRTFSulfasalazine/1] [TRTFSulfasalazine/2]

		<p>[medtrtfd/8] [medtrtfd/9] [medtrtfd/10] [medtrtfdAutre] page 69</p>	<p>[bioassocieeon/1] [bioassocieeon/2] puis [biotherapie/1] [biotherapie/2] [biotherapie/3] [biotherapie/4] [biotherapie/5] [biotherapie/6] [autrebio] page 41</p>	<p>[TRTFHydroxycloquine/1] [TRTFHydroxycloquine/2] [TRTFSelsdor/1] [TRTFSelsdor/2] [TRTFCyclosporine/1] [TRTFCyclosporine/2] [TRTFAzathiopine/1] [TRTFAzathiopine/2] [TRTFAutre/1] [TRTFAutre/2] [TRTFAutrePrecis]</p> <p>[BIOassociee/1] [BIOassociee/2] [BIOtherapie/1] [BIOtherapie/2] [BIOtherapie/3] [BIOtherapie/4] [BIOtherapie/5] [BIOtherapie/6] [BIOtherapie/7] [BIOtherapie/8] [BIOtherapie/9] [BIOAutrePrecis]</p>
--	--	--	--	--

Annexe 7 : Score de comorbidités de Charlson

Items	Précisions items	Pondération	Critères à satisfaire
Infarctus du myocarde (IM)	-	1	<i>Antécédent d'IM documenté</i>
Insuffisance cardiaque (IC)	-	1	<i>IC symptomatique avec réponse au traitement spécifique</i>
Maladie vasculaire périphérique	-	1	<i>Claudication intermittente, pontage artériel périphérique, gangrène, insuffisance artérielle aiguë, anévrisme aortique non-traité > 6 cm</i>
Accident vasculaire cérébral (AVC)	-	1	<i>AIT ou AVC +/- séquelles mineures</i>
Démence	-	1	<i>Déficit cognitif chronique</i>
Maladie pulmonaire chronique	-	1	<i>Dyspnée symptomatique due à une affection respiratoire chronique</i>
Connectivite	-	1	<i>Lupus, polymyosite, connectivite mixte, PPR, PR...</i>
Ulcère gastroduodénal	-	1	<i>Ulcère nécessitant un traitement</i>
Insuffisance hépatique	Légère	1	<i>Cirrhose sans hypertension portale, hépatite chronique</i>
	Modérée à sévère	3	<i>Cirrhose avec hypertension portale</i>
Diabète	Sans complication	1	<i>Diabète sous thérapie médicamenteuse</i>
	Avec complication d'organe cible	2	<i>Rétino-, neuro-, néphropathie</i>
Hémiplégie	-	2	<i>Hémi- ou paraplégie</i>
Insuffisance rénale modérée ou sévère	-	2	<i>DFG < 60 mL/min/m², dialyse, transplantation, syndrome urémique</i>
Tumeur solide secondaire	Non métastatique	2	<i>Thérapie initiale < 5 dernières années ; exclusion des cancers cutanés hors mélanomes, carcinomes in situ du col utérin</i>
	Métastatique	6	<i>Métastase</i>
Leucémie	-	2	<i>Leucémie myéloïde chronique, leucémie lymphoïde chronique, leucémie aiguë myéloïde, leucémie aiguë lymphoïde, polyglobulie de Vaquez</i>
Lymphome	-	2	<i>Lymphome de type +/- hodgkinien</i>
VIH	-	6	<i>VIH-SIDA et complication(s) liée(s) au SIDA</i>

Annexe 8 : Fiche de recueil de données envoyée dans les centres pour les événements indésirables d'intérêts

Perforation digestive

Centre :

Patient : N° ID : _____ INITIAL _____

Date du premier symptôme : __/__/____

Date du diagnostic de perforation digestive : __/__/____

Délai diagnostique : _____ jours

Traitement actuel de la polyarthrite : (au moment de la perforation)

Methotrexate Leflunomide

Posologie _____ Posologie _____

Salazopyrine Hydroxychloroquine

Posologie _____ Posologie _____

+ TOCI ABA RTX

Introduit depuis le __/__/____

Posologie : _____

Fréquence d'administration : _____

Numéro de perfusion : _____

Problèmes durant l'Intercure : _____

Délai : (date de la dernière perfusion par rapport à l'événement) (jours) : _____

+ Corticothérapie

Traitement _____

Posologie _____ mg ou _____ mg/kg par jour

AINS

Traitement _____

Posologie _____

Localisation de la perforation

- | | | |
|--|---|---|
| <input type="checkbox"/> œsophage | <input type="checkbox"/> estomac | <input type="checkbox"/> duodenum |
| <input type="checkbox"/> jejunum | <input type="checkbox"/> ileum | <input type="checkbox"/> caecum |
| <input type="checkbox"/> colon ascendant | <input type="checkbox"/> colon transverse | <input type="checkbox"/> colon descendant |
| <input type="checkbox"/> sigmoïde | <input type="checkbox"/> rectum | |

Etiologie retenue

Maladie diverticulaire

Si Diverticulite, stade de Hinchley :

- Stade I (phlegmon ou abcès péri colique)
- Stade II (abcès pelvien, abdominal ou rétro péritonéal (péritonite localisée))
- Stade III (péritonite généralisée purulente)
- Stade IV (péritonite fécale)

- Ulcère gastrique
- Ulcère duodénal
- Appendicite
- MICI
- Néoplasie
- Geste endoscopique ou chirurgical
- Indéterminée
- Autres : _____

Facteurs de risque

- | | | |
|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> Tabac | <input type="checkbox"/> Dyslipidémie | <input type="checkbox"/> Antécédent d'ulcère gastro-duodénal |
| <input type="checkbox"/> Alcool | <input type="checkbox"/> Infection chronique à Helicobacter pylori | <input type="checkbox"/> Antécédent de perforation digestive |
| <input type="checkbox"/> Corticothérapie | <input type="checkbox"/> Antécédent de diverticulose | <input type="checkbox"/> Antécédent de cancer solide ou hématologie gastro-intestinale |
| <input type="checkbox"/> AINS | <input type="checkbox"/> Antécédent de diverticulite | <input type="checkbox"/> Autre maladies intestinales : _____ |
| <input type="checkbox"/> Diabète | | |
| <input type="checkbox"/> MICI | | |

Clinique

TA : ___/___ mmHg FC ___/min Température ___ °C

- Asthénie
- Douleurs abdominales intenses inhabituelles
- Douleurs thoraciques atypiques
- Défense
- Contracture
- Masse abdominale
- Distension abdominale
- Vomissements
- Arrêts des matières et des gaz
- Diarrhées
- Choc
- Autre : _____

Activité de la PR au moment de la perforation (ou dans les 3 mois précédent si information manquante):

Date : ___/___/_____

NAD ___ NAG ___ EVA_d ___/100 EVA_a ___/100

EVA_{médecin} ___/100

DM ___ minutes RN OUI NON

DAS 28 VS : ___/___ DAS 28 CRP : ___/___ CDAI : ___/___

Paraclinique

a/ Biologie

- hb : ___ g/dL

- Leucocytes : ___/ mm³

PNN : ___/ mm³ Lymphocytes ___/ mm³

- plaquettes : ___/ mm³

- CRP : ___ mg/dL

- urée : ___ mmol/L

- amylase : ___ UI/L

- créatinine : ___ μmol/L

- albumine : ___ g/L

b/ Sémiologie scannographique de la perforation

- Perforé bouché
- Abcès au contact
- Péritonite : Localisée Généralisée
- Pneumopéritoine : Libre Isolé

Stratégie thérapeutique :

- Traitement médical premier :
 - Méthode de Taylor (ulcère)
 - Antibiothérapie (diverticulite)
 - Autre
 - Echec au traitement médical : chirurgie :
 - Laparotomie Coelioscopie
- Traitement chirurgical premier :
 - Laparotomie Coelioscopie

Evolution :

- Guérison sans récurrence
- Récurrence
- Décès
 - Dans les 30 jours Dans les 90 jours
- Modification de traitement après perforation : OUI NON
 - Si oui, type de modification* _____

Annexe 9 : Caractéristiques des patients inclus dans l'analyse pondérée sur score de propension - données brutes, et pondérées

		REGATE (1118)		AIR-PR (1711)		ORA (810)		ALL (3639)	
		Brut	Pondérées	Brut	Pondérées	Brut	Pondérées	Brut	Pondérées
Femmes	n (%)	906 (81,03)	2867 (78,50)	1351 (78,96)	2157 (81,24)	554 (68,39)	900 (72,29)	2811 (77,25)	5924 (78,50)
	NR, n (%)	0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)	
Age (années)	Moyenne (DS)	55,15 (13,40)	56,15 (12,91)	57,51 (12,50)	55,72 (14,42)	57,52 (13,72)	57,37 (13,85)	56,79 (13,10)	56,20 (13,63)
	NR, n (%)	0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)	
Exposition (mois)	Moyenne (DS)	33,56 (31,73)	29,28 (22,13)	40,29 (32,77)	36,48 (31,86)	29,24 (29,79)	25,72 (28,03)	35,76 (29,46)	31,23 (27,20)
	NR, n (%)	0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)	
Antécédents :									
Tabagisme actif ou sevré	n (%)	250 (22,26)	716 (20,03)	392 (22,91)	620 (23,35)	90 (14,08)	115 (11,92)	732 (21,27)	1451 (20,17)
	NR, n (%)	24 (2,15)		0 (0)		174 (21,48)		198 (5,44)	
Diabétique	n (%)	104 (9,30)	314 (8,61)	166 (9,70)	246 (9,26)	94 (11,60)	127 (10,21)	364 (10,00)	687 (9,10)
	NR, n (%)	0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)	
Antécédent néoplasique	n (%)	51 (4,56)	301 (8,26)	208 (12,16)	254 (9,56)	48 (5,93)	58 (4,66)	307 (8,44)	613 (8,12)
	NR, n (%)	0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)	
Index de Charlson	Moyenne (DS)	2,96 (1,49)	3,02 (1,56)	3,12 (1,78)	2,98 (1,80)	3,25 (1,88)	3,20 (1,84)	3,10 (1,72)	3,03 (1,70)
	NR, n (%)	0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)	
Données de la PR :									
Evolution (mois)	Moyenne (DS)	147,91 (115,14)	163,55 (116,91)	161,74 (114,73)	160,90 (116,75)	166,71 (114,61)	140,00 (116,31)	158,60 (115,03)	158,73 (117,04)
	NR, n (%)	0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)	
Séropositif	n (%)	901 (80,59)	2933 (87,21)	1482 (86,61)	2295 (86,57)	677 (90,03)	1021 (90,11)	3060 (87,80)	6249 (87,43)
	NR, n (%)	92 (8,23)		3 (0,17)		58 (7,16)		153 (4,20)	
FR+	n (%)	750 (67,08)	2449 (75,65)	1239 (72,41)	1905 (77,69)	625 (84,34)	947 (85,01)	2614 (79,12)	5301 (77,91)
	NR, n (%)	133 (11,90)		133 (7,77)		69 (8,52)		335 (9,21)	
ACPA+	n (%)	752 (67,26)	2421 (80,64)	1043 (60,96)	1561 (75,01)	443 (70,43)	688 (71,29)	2238 (76,25)	4670 (77,22)
	NR, n (%)	182 (16,28)		341 (19,93)		181 (22,35)		704 (19,35)	
Historique de traitement :									
- Nombre de csDMARDs reçu	Moyenne (DS)	2,24 (1,24)	2,81 (1,49)	3,07 (1,38)	2,77 (1,40)	2,84 (1,50)	2,29 (1,60)	2,76 (1,41)	2,71 (1,49)
	NR, n (%)	0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)	
- Nombre de biothérapie reçu	Moyenne (DS)	1,81 (1,23)	1,85 (1,19)	1,65 (1,11)	1,82 (1,13)	1,74 (1,10)	1,51 (1,17)	1,72 (1,15)	1,78 (1,17)
	NR, n (%)	0 (0)		29 (1,69)		0 (0)		29 (0,80)	
	n (%)	909 (81,31)	2984 (81,87)	1348 (78,78)	2157 (81,24)	667 (82,35)	890 (71,49)	2924	6031 (79,93)

		REGATE (1118)		AIR-PR (1711)		ORA (810)		ALL (3639)	
		Brut	Pondérées	Brut	Pondérées	Brut	Pondérées	Brut	Pondérées
- Antécédent de traitement par TNFi	NR, n (%)	0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)	
Traitement à l'inclusion									
- Corticoïdes	n (%)	770 (68,87)	2730 (74,90)	1342 (78,43)	1980 (74,55)	617 (76,17)	931 (74,78)	2729 (74,99)	5641 (74,75)
	NR, n (%)	0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)	
- Dose de corticoïdes (mg/j)	Moyenne (DS)	6,74 (7,29)	7,49 (7,13)	9,52 (10,02)	9,15 (10,12)	8,72 (8,97)	8,73 (8,83)	8,49 (9,10)	8,28 (8,61)
	NR, n (%)	9 (0,80)		16 (0,93)		10 (1,23)		35 (0,96)	
- Association à un csDMARDs	n (%)	689 (61,63)	2246 (61,62)	1134 (66,28)	1757 (66,15)	445 (54,94)	658 (52,85)	2268 (62,32)	4551 (60,31)
	NR, n (%)	0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)	
- Traitement par MTX	n (%)	578 (51,70)	1805 (49,53)	890 (52,02)	1401 (52,85)	395 (49,13)	565 (45,82)	1863 (51,3)	3771 (50,09)
	NR, n (%)	1 (0,09)		2 (0,12)		6 (0,07)		9 (0,02)	
Activité de la maladie à l'inclusion									
- CRP (mg/L) à l'inclusion	Moyenne (DS)	23,83 (35,38)	26,88 (36,46)	28,61 (36,67)	26,22 (34,58)	24,73 (31,53)	26,88 (31,52)	26,56 (34,80)	26,60 (34,94)
	NR, n (%)	386 (34,53)		185 (10,81)		188 (23,21)		759 (20,86)	
- VS (mm/h) à l'inclusion	Moyenne (DS)	33,63 (27,63)	38,45 (27,63)	37,61 (25,80)	35,66 (25,17)	35,16 (28,12)	33,96 (28,15)	36,48 (26,67)	36,06 (26,45)
	NR, n (%)	813 (72,72)		270 (15,78)		229 (28,27)		1312 (36,05)	
- DAS28 à l'inclusion	Moyenne (DS)	5,08 (1,36)	5,66 (1,38)	5,55 (1,22)	5,38 (1,25)	5,37 (1,32)	5,19 (1,37)	5,37 (1,30)	5,49 (1,35)
	NR, n (%)	165 (14,76)		170 (9,93)		107 (13,21)		442 (12,15)	
- DAS28-CRP à l'inclusion	Moyenne (DS)	4,82 (1,24)	5,28 (1,20)	5,21 (1,15)	5,07 (1,16)	5,06 (1,23)	4,96 (1,24)	5,06 (1,21)	5,16 (1,20)
	NR, n (%)	334 (29,87)		362 (21,16)		259 (31,97)		955 (26,24)	
Activité moyenne et corticothérapie durant le suivi									
- Dose de corticoïde moyenne	Moyenne (DS)	7,18 (3,86)	7,90 (4,32)	5,90 (5,00)	5,76 (5,07)	5,51 (4,75)	5,72 (4,75)	5,12 (4,73)	6,66 (4,83)
	NR, n (%)	313 (28,0)		9 (0,53)		3 (0,37)		325 (8,93)	
- DAS28 moyen	Moyenne (DS)	3,22 (1,15)	4,12 (1,40)	4,31 (1,10)	3,91 (1,26)	4,01 (1,20)	3,23 (1,75)	3,91 (1,23)	3,90 (1,45)
	NR, n (%)	0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)	
- DAS28-CRP moyen	Moyenne (DS)	3,31 (1,00)	4,01 (1,18)	4,09 (1,03)	3,77 (1,13)	3,75 (1,14)	3,24 (1,45)	3,77 (1,10)	3,80 (1,24)
	NR, n (%)	41 (3,67)		65 (3,80)		12 (1,48)		118 (3,24)	

n = nombre ; NR = donnée manquante ; DS = Déviation standard ; NA = Non applicable ; csDMARDs = Conventioanl Synthetics Disease modifying antirheumatic drugs ; MTX = méthotrexate ; TNFi = anti-TNF α ; FR = Facteur rhumatoïde

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

Introduction. Il existe un risque de perforation digestive chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) traités par tocilizumab (TCZ) en comparaison aux traitements conventionnels synthétiques (csDMARDs) ou aux anti-TNF α (TNFi) (2,3). Néanmoins, une étude plus récente n'a pas retrouvé d'augmentation de ce risque en comparaison aux TNFi ni aux autres biothérapies (rituximab (RTX) ou abatacept (ABA)) (4). Notre objectif était de comparer le risque de diverticulite et de perforation digestive sous TCZ en comparaison au RTX et à l'ABA dans la PR à partir des données des registres de la société française de rhumatologie (SFR).

Patients et méthodes. Nous avons analysé les données de patients atteints de PR (répondant aux critères ACR 1987), suivis prospectivement dans 3 registres français évaluant l'efficacité et la tolérance du TCZ (REGATE), du RTX (AIR-PR) et de l'ABA (ORA) dans 107 centres français, de septembre 2005 à août 2013. Parmi les événements indésirables (EI) recensés, nous avons identifié les EI correspondant à des diverticulites ou des perforations digestives, puis nous avons collecté les données cliniques et paracliniques de ces EI à partir d'une fiche de recueil de donnée établie a priori et envoyée dans les différents centres. Nous avons comparé le risque de diverticulite et de perforation digestive sous TCZ en comparaison aux autres biothérapies (RTX et ABA « poolés »), après pondération sur l'inverse du score de propension visant à contrôler l'éventuel biais d'indication portant sur le possible choix préférentiel entre les biothérapies selon les caractéristiques et facteurs de risque propres du patient (variables incluses dans le score de propension : âge, sexe, diabète, néoplasie, score de comorbidité de Charlson, nombre de DMARDs et d'anti-TNF antérieurs, antécédent d'anti-TNF, durée d'évolution de la PR, corticothérapie à l'inclusion, association à un traitement de fond conventionnel, DAS28 moyen durant le suivi).

Résultats. Parmi 4501 patients inclus (exposition 12 700,8 patients-années (PA)), nous avons identifié 41 diverticulites et 19 perforations digestives, correspondant respectivement à une incidence de 3,23 et 1,50/1000 PA dans la population totale, et plus spécifiquement à 5,3 et 2,3/1000 PA sous TCZ. A partir des données pondérées sur l'inverse du score de propension, nous avons identifié une augmentation du risque de diverticulite (Odd ratio (OR) 4,0 [2,6-6,3], $p < 0,0001$), de perforation digestive toutes causes (OR 3,4 [1,9-6,1], $p < 0,0001$) et de perforation digestive secondaire à une diverticulite (OR 4,2 [2,1-8,6], $p < 0,0001$) sous TCZ. Il n'y avait pas d'augmentation du risque de perforation digestive due à une étiologie autre que la diverticulite. Ces EI survenaient plus précocement après la précédente perfusion (24,5+/-18,4 vs 58,6+/-49,2 jours, $p = 0,01$), avec une présentation clinique atypique (ralentissement du transit = 30% vs 0%, $p = 0,04$) et un syndrome inflammatoire moins important (CRP 31,2+/- 58,4 vs 88,2+/-89,6 mg/L, $p = 0,005$) sous TCZ.

Conclusion. Le TCZ est associé à une augmentation du risque de survenue de diverticulite, de perforation digestive et de perforation digestive secondaire aux diverticulites mais pas aux autres étiologies. Notre étude confirme l'augmentation du risque de perforation digestive chez les patients atteints de PR traités par TCZ qui pourrait s'expliquer par une augmentation du risque de diverticulite avec une présentation clinique atypique.

Mots clés : polyarthrite rhumatoïde, perforations digestives, diverticulites, tocilizumab, rituximab, abatacept