



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Initiation d'une thérapie ciblée chez les patients âgés de plus de
soixante-quinze ans atteints de polyarthrite rhumatoïde :
persistance thérapeutique à un an**

Présentée et soutenue publiquement le 26 septembre 2022 à 18h00
au Pôle Formation
par **Aurélie BABEAU**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Bernard CORTET

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Julien PACCOU

Monsieur le Professeur François PUISIEUX

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur René-Marc FLIPO

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :
celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

bDMARDs	<i>biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs</i>
csDMARDs	<i>conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs</i>
CTLA-4	<i>Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4</i>
CV	Cardiovasculaires
DAS 28	<i>Disease Activity Score 28</i>
Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukine
IMC	Indice de Masse Corporelle
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
JAKi	<i>Janus Kinase inhibitor</i>
MTEV	Maladie Thrombo Embolique Veineuse
TNF	<i>Tumeur necrosis Factor</i>
tsDMARDs	<i>targeted synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs</i>

Sommaire

AVERTISSEMENT	I
REMERCIEMENTS	II
LISTE DES ABREVIATIONS	IV
SOMMAIRE	V
INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	5
TYPE D'ETUDE	5
POPULATION	5
DONNEES RECUEILLIES	5
OBJECTIF DE L'ETUDE	6
ANALYSES STATISTIQUES	7
ETHIQUE	7
RESULTATS	9
CARACTERISTIQUES	9
PERSISTANCE THERAPEUTIQUE	12
INEFFICACITE/INTOLERANCE	14
FACTEURS ASSOCIES	15
DISCUSSION	16
CONCLUSION	20
BIBLIOGRAPHIE	21

Introduction

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire chronique et auto immune dont la physiopathologie n'est pas encore complètement élucidée. Elle est caractérisée par la survenue d'une inflammation de la membrane synoviale (synovite) pouvant conduire à une destruction articulaire avec érosions osseuses et pincement articulaire. Il en résulte une altération de la qualité de vie mais aussi une réduction de l'espérance de vie notamment par la survenue d'évènements cardiovasculaires. (1) Il s'agit du rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent avec une prévalence dans la population européenne estimée à 0,6% entre 1986 et 2014 et dans la population française à 0,35% en 2010. (2,3)

Le traitement s'appuie sur un algorithme de prise en charge recommandé par plusieurs sociétés savantes et notamment par l'European League Against Rheumatism (EULAR), l'American College of Rheumatology (ACR) et la Société Française de Rhumatologie (SFR). Il repose en première intention sur le méthotrexate puis en deuxième intention sur les autres traitements dits conventionnels synthétiques (léflunomide, sulfasalazine, hydroxychloroquine) et surtout ceux dits ciblés (biologiques et synthétiques ciblés). L'utilisation des traitements biologiques (ou biothérapies) et des inhibiteurs de Janus kinases a permis d'améliorer de manière considérable le pronostic de la polyarthrite rhumatoïde.

En 2016, l'EULAR publiait une actualisation des recommandations de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde avec inclusion de toutes les thérapies ciblées alors disponibles (anti-tumour necrosis factor (TNF) alpha (adalimumab, certolizumab

pegol, etanercept, golimumab, infliximab), abatacept, rituximab, tocilizumab, sarilumab et leurs biosimilaires) et inhibiteurs de Janus kinases (JAKi) (tofacitinib, baricitinib). (4)

Ces recommandations ne sont pas toujours suivies notamment par manque d'adaptation à certains patients dont les sujets très âgés. Or nous assistons à un vieillissement de la population générale et donc de la population atteinte de polyarthrite rhumatoïde soulevant alors la question du rapport bénéfice/risque à l'introduction d'une thérapie ciblée. Actuellement les études s'intéressant à la population âgée définissent un critère d'âge à plus de 65 ans ce qui correspond à des sujets dits « jeunes » seniors et difficilement assimilables aux caractéristiques d'une population très âgée. (5) Ainsi, dans ce travail, nous avons choisi de nous intéresser à la population atteinte de polyarthrite rhumatoïde dite très âgée. Cette population est définie par le National Institut of Aging par un âge supérieur ou égal à soixante-quinze ans.

Il s'agit d'une population ayant ses particularités physiologiques propres et particulièrement le processus d'immunosénescence affectant aussi bien le système immunitaire inné qu'adaptatif qui sont alors moins efficaces. La population très âgée est caractérisée par un certain degré de fragilité, un nombre de comorbidités plus important et notamment de maladies cardiovasculaires, de cancers, de maladies infectieuses et également une augmentation du risque de iatrogénie inhérente à la polymédication. (6)

Cette population est d'ailleurs souvent exclue des études contrôlées menées ou est sous représentée et nous ne possédons donc que très peu de données concernant l'utilisation des thérapies ciblées. (7) A ce jour, il n'existe que quelques études publiées avec de petits effectifs (entre 20 et 80), à l'exception de l'étude japonaise de Ochi S *et*

al. avec 928 patients d'au moins soixante-dix ans, dont 204 patients d'au moins quatre-vingt ans. (8)

En France, en 2019, la part de la population âgée de plus de soixante-cinq ans était estimée selon l'INSEE à 20 % (dont 64,2% de plus de soixante-quinze ans) contre 14,9% en 1995 faisant état d'un vieillissement de la population et donc d'un déplacement de l'âge prévalent de la polyarthrite rhumatoïde. (9) Ce déplacement de l'âge prévalent de la polyarthrite rhumatoïde est retrouvé à l'échelle internationale comme l'ont démontré Safiri S *et al.* et notamment pour les tranches d'âge de soixante-quinze à soixante-dix-neuf ans sur une période allant de 1990 à 2017. (10)

Pour exemple, en Australie, la prévalence de la polyarthrite rhumatoïde prédomine nettement sur la population âgée de soixante-quinze et plus avec une prévalence estimée à 6,6% contre 4,6% dans la population âgée entre 55 et 74 ans sur la période de 2017 à 2018. (11) Au Japon, en 2017, la proportion de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de plus de soixante-dix ans est estimé à 45,3% avec une prédominance sur la tranche d'âge de 70 à 79 ans pour une prévalence estimée à 1,63 % contre 0,65% tous âges confondus. (12)

La prise en charge des patients âgés de plus de soixante-quinze atteints de polyarthrite rhumatoïde constitue donc une réalité de plus en plus fréquente pour le rhumatologue qui doit donc disposer d'une « compétence gériatrique ». Les études observationnelles ont toute leur place avec la persistance thérapeutique comme marqueur du rapport efficacité/tolérance et en particulier pour les thérapies ciblées gagnant une place importante dans l'arsenal thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde.

Le but de notre étude était ainsi d'évaluer la persistance thérapeutique à un an d'une thérapie ciblée débutée chez un patient âgé de plus de soixante-quinze ans atteint d'une polyarthrite rhumatoïde et d'identifier les facteurs associés à celle-ci et notamment selon la ligne thérapeutique (première, seconde ou au moins troisième).

Matériels et méthodes

Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive, rétrospective, monocentrique. Les patients étaient inclus au Centre Hospitalo-Universitaire de Lille d'après le recueil de données de l'étude CORHUM (NTC04426279) et la file active de consultations externes.

Population

La période d'inclusion s'étendait de janvier 2016 à décembre 2020 permettant pour chaque patient d'avoir au moins un an de suivi jusque décembre 2021.

Pour être inclus, les patients devaient être atteint de polyarthrite rhumatoïde et être âgés d'au moins soixante-quinze ans à la date d'introduction d'une thérapie ciblée et ce quelle que soit la ligne thérapeutique. Il n'existait pour cette étude aucun critère d'exclusion.

Données recueillies

A la date d'inclusion, étaient recueillies des données démographiques telles que l'âge, le sexe, et l'indice de masse corporelle [classé selon 3 catégories : $IMC < 25$ (normal), $25 \leq IMC < 30$ (surpoids), $IMC \geq 30$ (obésité)] ; les comorbidités jugées pertinentes (maladies cardiovasculaires, maladies thromboemboliques veineuses, statut tabagique, cancers, maladies infectieuses), les caractéristiques de la maladie (durée

d'évolution, caractère érosif et immunopositivité, indice d'activité évalué par le DAS 28), la prise concomitante de glucocorticoïdes et/ou d'un traitement conventionnel synthétique, la classe thérapeutique de la thérapie ciblée (anti-TNF, CTLA-4 Ig, anti-IL6, anti CD20 et inhibiteurs de JAK) et la ligne thérapeutique (première ligne, deuxième ligne ou troisième et plus).

Les différentes données étaient obtenues par lecture des dossiers médicaux informatisés.

Objectif de l'étude

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la persistance thérapeutique des thérapies ciblées à un an, avec pour chaque patient recueil de la raison d'arrêt (échec primaire, échappement secondaire, survenue d'un effet indésirable grave ou non grave et autres raisons). Un effet indésirable grave étant défini par un effet indésirable ayant entraîné le décès, ou susceptible de mettre la vie en danger, provoquant une invalidité ou une incapacité majeure ou durable ou ayant entraîné une hospitalisation ou en ayant augmentée sa durée.

L'objectif secondaire étaient d'analyser la persistance thérapeutique à un an selon la ligne thérapeutique (première ligne, deuxième ligne et troisième ligne ou plus) puis selon le type de thérapie ciblée introduite.

Analyses statistiques

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquences et de pourcentages. Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyennes et de déviations standard et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médianes et d'intervalles interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

L'incidence de la persistance thérapeutique a été décrite à l'aide de la courbe de Kaplan-Meier. Les facteurs associés à la survenue d'arrêt du traitement ont été étudiés à l'aide de modèles de Cox incluant un effet patient aléatoire, pour tenir compte de la corrélation entre les lignes de traitement d'un même patient (modèle de fragilité partagée). La recherche de facteurs associés à la survenue d'arrêt de traitement a également été faite en tenant compte de numéro de ligne de traitement puis en tenant compte du type de traitement b/tsDMARDs comme facteurs d'ajustement.

Les statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHRU de Lille. Des tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

Ethique

Il n'y avait pour ce type d'étude aucune nécessité de demande d'accord du Comité de Protection des Personnes (CPP) compte tenu de son caractère observationnel et

rétrospectif. Ce travail a fait l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale de l'Information et des Libertés (numéro de demande 1454).

Résultats

Caractéristiques

Nous avons eu accès aux dossiers de 762 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde dont 34,8 % répondaient au critère d'âge et parmi lesquels 30% in fine répondaient aux critères d'inclusion.

Au total, 75 patients ont été inclus dans cette étude dont les caractéristiques figurent dans le Tableau 1. L'âge médian des patients était de 79,0 ans (intervalle interquartile : 76,0 ; 83,0), 77,3% étaient des femmes et la durée médiane d'évolution de la polyarthrite rhumatoïde était de 17,0 ans (7,0 ; 31,0).

77,3% des patients présentaient des antécédents cardiovasculaires (hypertension artérielle, accident vasculaire cérébral, diabète, dyslipidémie, cardiopathie ischémique), 25,3% étaient fumeurs (actif ou sevré), 18,7% avaient des antécédents de maladie thromboembolique veineuse, 8% de cancer, 24% d'infection grave répondant aux critères d'un effet indésirable grave. A noter dans les antécédents d'infection grave, 14 cas d'infections bronchopulmonaires, 2 cas d'endocardite infectieuse compliquée d'arthrite septique, 1 cas de péritonite appendiculaire et 1 cas d'arthrite septique.

Concernant la polyarthrite rhumatoïde, elle était séropositive (facteurs rhumatoïdes ou anticorps anti-peptides citrullinés ou les deux) pour 89,3% des patients et érosive pour 72,0% des patients. L'indice d'activité évalué par le DAS 28, lorsqu'il était disponible, était en moyenne de 4,9 avec un minimum de 2,1 et un maximum de 7,4.

Au moment de l'introduction d'une thérapie ciblée, un quart des patients recevait un traitement conventionnel synthétique (25,3%), pour la plupart du méthotrexate et

65,3% poursuivaient une corticothérapie concomitante (avec un sevrage possible pour 26,5% d'entre eux).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients. Légende : IMC = Indice de Masse Corporelle ; MTEV = Maladie thromboembolique Veineuse

N = 75	
Caractéristiques démographiques	
Femme, n (%)	58 (77,3)
Age (années), moyenne ± écart-type	79,6 ± 3,9
IMC (kg/m ²), moyenne ± écart-type	25,1 ± 5,5
Comorbidités	
Cardiovasculaires, n (%)	
Aucun	17 (22,7)
Au moins un	30 (40,0)
2 ou plus	28 (37,3)
Tabac (actif ou sevré), n (%)	19 (25,3)
MTEV, n (%)	14 (18,7)
Cancer, n (%)	14 (25,3)
Infection grave, n (%)	18 (24,0)
Bronchopulmonaire, n (%)	14 (18,7)
Articulaire, n (%)	1 (1,3)
Digestive, n (%)	1 (1,3)
Cardiaque, n (%)	2 (2,7)
Polyarthrite rhumatoïde	
Séropositive, n (%)	67 (89,3)
Erosive, n (%)	54 (72,0)
DAS 28, moyenne ± écart-type	4,9 ± 1,3
Evolution (années), moyenne ± écart-type	19,1 ± 13,0
csDMARD concomitant	
Aucun, n (%)	56 (74,7)
Méthotrexate, n (%)	12 (16,0)
Autre, n (%)	7 (9,3)
Corticoïdes concomitants	
Aucun, n (%)	26 (34,7)
Oui, n (%)	49 (65,3)
Sevrage, n (%)	13 (26,5)

33,3% des patients ont reçu un anti-TNF α , 21,3% un anti-IL6, 18,7% de l'Abatacept, 6,7% du rituximab et 20% un JAKi dont le détail figure dans le tableau 2.

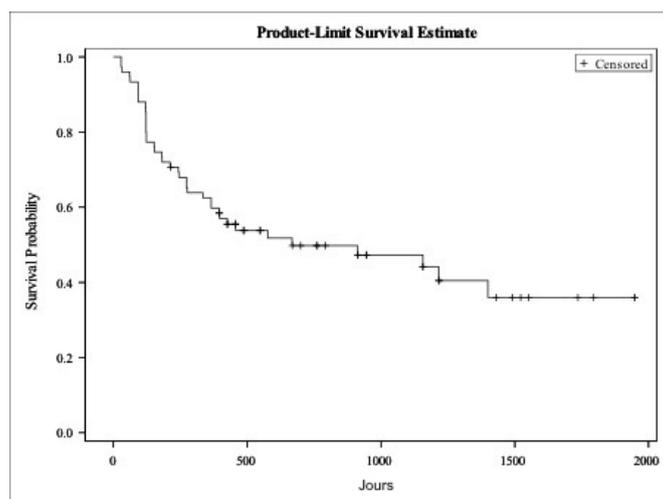
Tableau 2 : Répartitions des thérapies ciblées

b/tsDMARDs, n (%)	N = 75
Anti-TNF α	25 (33,3)
Adalimumab	2
Etanercept	17
Certolizumab	4
Golimumab	2
Anti-IL6	16 (21,3)
Tocilizumab	9
Sarilumab	7
CTLA-4 Ig	14 (18,7)
Rituximab	5 (6,7)
JAKi	15 (20)
Baricitinib	10
Tofacitinib	4
Upadacitinib	1

Persistence thérapeutique

A un an, 62,51% des patients poursuivaient toujours la thérapie ciblée introduite avec une médiane de survie calculée à 668 jours (figure 1).

Figure 1 : Persistence thérapeutique



Selon la ligne thérapeutique, on objectivait une persistance de 76,47% chez ceux recevant leur première ligne, de 63,16% chez ceux recevant leur deuxième ligne (HR 1,037 [0,419 ; 2,567]) et de 56,0% chez ceux recevant leur au moins troisième ligne de traitement par thérapie ciblée (HR 1,091 [0,513 ; 2,321] ($p = 0,9730$)) (figure 2).

Selon la classe de thérapie ciblée utilisée, on objectivait une persistance thérapeutique à un an pour 64,96% des patients recevant un anti-TNF α , 62,50% pour un anti-IL6, 53,85% un CTLA-4 Ig, 60% pour le rituximab, 66,67% un JAKi ($p = 0,8928$) (figure 3).

Figure 2 : Persistance thérapeutique selon la ligne thérapeutique

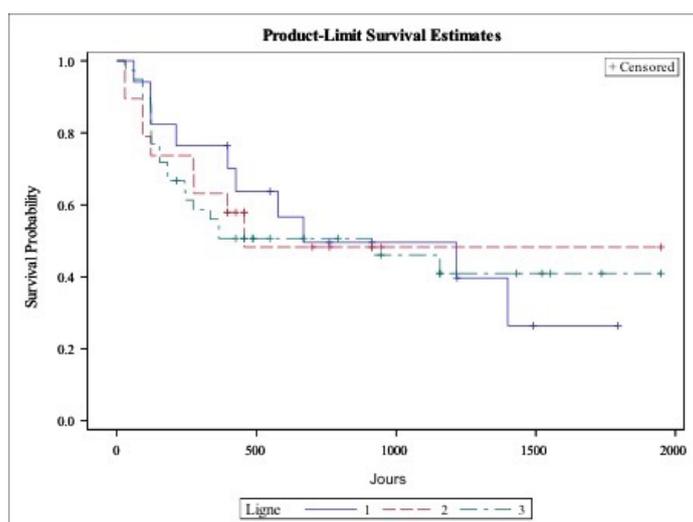
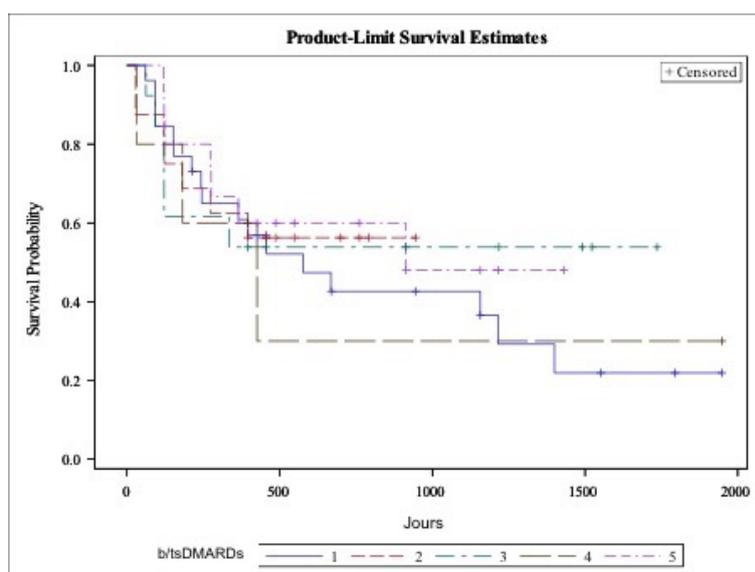


Figure 3 : Persistance thérapeutique selon la thérapie ciblée. Légende : 1 = anti TNFalpha, 2 = anti IL6, 3 = CTLA-4 Ig, 4 = Rituximab, 5 = JAKi



Par ailleurs, dans ce recueil, 41,3% des patients poursuivaient toujours leur traitement au-delà de la date de censure du 31 décembre 2021.

Inefficacité/intolérance

Les causes d'arrêt à un an étaient un échec primaire pour 40% des patients, un échappement secondaire pour 16,7%, la survenue d'un effet indésirable non grave et grave pour respectivement 16,7% et 20% et d'autres raisons pour 6,7%.

Pour toutes causes confondues d'arrêt, on retrouvait, en excluant les autres raisons, 58,33% d'arrêt pour inefficacité et 41,67% pour intolérance avec la survenue d'un effet indésirable grave chez 9 patients. Les effets indésirables graves rapportés étaient une neutropénie et lymphopénie, une toxidermie, une dermohypodermite non nécrosante, deux embolies pulmonaires graves, un zona thoracique, une arthrite septique, un choc septique sur bactériémie compliquant un zona ophtalmique ayant entraîné le décès et une péritonite sur cholécystite gangréneuse. Ils concernaient dans 4 cas un JAKi (dont les deux embolies pulmonaires graves), dans 3 cas un anti-IL6 et dans un cas un anti TNF α ou un CTLA-4 Ig.

Pour chaque ligne thérapeutique, une répartition des causes d'arrêts étaient calculée et figure dans le tableau 3.

Tableau 3 : Répartition des causes d'arrêts selon la ligne thérapeutique

Cause d'arrêt	Ligne thérapeutique		
	1	2	≥ 3
Echec primaire (%)	37,5	25,0	40,0
Echappement secondaire (%)	37,5	12,5	20,0
Effet indésirable grave (%)	0	37,5	30,0
Effet indésirable non grave (%)	25,0	25,0	10,0

Facteurs associés

Les facteurs associés à la survenue d'arrêt du traitement sont répertoriés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Facteurs associés à l'arrêt du traitement quelque soit la ligne et la thérapie ciblée et selon la ligne thérapeutique. HZ = Hazard Ratio

Facteurs associés, HZ (intervalle de confiance)	Quelque soit la ligne et le traitement	Selon la ligne thérapeutique
Age	1,012 (0,938 ; 1,092)	1,014 (0,938 ; 1,096)
Sexe	0,800 (0,390 ; 1,642)	0,798 (0,386 ; 1,652)
IMC	0,998 (0,948 ; 1,050)	0,998 (0,947 ; 1,051)
Antécédents CV	1,238 (0,487 ; 3,148)	1,276 (0,499 ; 3,264)
Tabac	1,148 (0,573 ; 2,303)	1,137 (0,553 ; 2,334)
MTEV	1,369 (0,647 ; 2,897)	1,379 (0,646 ; 2,944)
Infection grave	0,477 (0,200 ; 1,138)	0,462 (0,192 ; 1,112)
Durée d'évolution	0,875 (0,997 ; 1,022)	0,996 (0,971 ; 1,022)
DAS28	1,177 (0,882 ; 1,569)	1,176 (0,874 ; 1,583)
csDMARD concomitant	1,415 (0,427 ; 4,687)	1,432 (0,421 ; 4,879)
Corticoïdes	0,805 (0,408 ; 1,586)	0,795 (0,401 ; 1,577)

Discussion

A notre connaissance, il s'agit de la première étude française permettant d'étudier en données vraie vie la persistance des thérapies ciblées chez une population atteinte de polyarthrite rhumatoïde âgées d'au moins soixante-quinze ans.

Nous avons pu démontrer dans notre étude une bonne persistance thérapeutique à un an des thérapies ciblées initiées chez des patients âgés d'au moins soixante-quinze ans atteints de polyarthrite rhumatoïde, celle-ci étant estimée à 62,51% et avec une médiane de survie d'un an et dix mois.

Comparativement aux données de la littérature, nous avons inclus un nombre sensiblement plus élevé de patients avec 75 patients. En effet, en 2020, Akter R *et al.* évaluait l'efficacité et la tolérance des traitements biologiques chez 52 patients âgés d'au moins soixante-quinze ans atteints de polyarthrite rhumatoïde, Ikari Y *et al.* effectuait un travail similaire sur une cohorte de 67 patients, tout comme Freitas R *et al.* sur une cohorte de 84 patients. (13–15) L'équipe de Yoshii *et al.* publiait un travail similaire à notre étude soit l'efficacité et la tolérance des thérapies ciblées mais sur un effectif de 21 patients. (16)

On peut citer d'autres études s'intéressants à cette population dite très âgée mais dont la date de publication est antérieure à la mise sur le marché des JAKi qui sont à contrario pris en compte dans notre travail avec par exemple l'étude de Murota *et al.* publiée en 2016 qui étudiait le profil de tolérance et d'efficacité des bDMARDs chez 49 patients âgés de plus de soixante-quinze ans ainsi qu'une revue de la littérature

publiée également en 2016 par Ishchenko *et al.* faisant l'état de l'utilisation des bDMARDs chez les patients très âgés atteints de polyarthrite rhumatoïde. (17,18)

Les données de persistance thérapeutique à un an de notre étude sont tout de même moindre comparativement aux données de la population mondiale de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde avec une méta-analyse de Souto *et al.* publiée en 2015 qui retrouvait une persistance thérapeutique à un an à 78% mais uniquement sur des données de traitement par bDMARD. (19) Dans une étude publiée en mars 2022, par l'équipe britannique de Zhao *et al.* la persistance thérapeutique à un an d'un b/tsDMARD chez la population britannique atteinte de polyarthrite rhumatoïde était de 64% soit sensiblement superposable à celle retrouvée dans notre population. (20)

Pour une population plus âgée, nos données semblent similaires avec l'étude de Richter *et al.* publiée en 2019 qui retrouvait une persistance thérapeutique à un an de 61% pour les bDMARDs introduits chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde d'âge moyen de 67,1 ans. (21) L'étude de Koh *et al.* concernait également une population âgée atteinte de polyarthrite rhumatoïde avec un âge médian de 70 ans et retrouvait une persistance thérapeutique des thérapies ciblées à un an plus élevée à 72,5%. (22)

Il semble exister une diminution de la persistance thérapeutique dépendant de la ligne thérapeutique chez notre population de patients très âgés sans que nous soyons parvenus à démontrer une significativité dans notre étude probablement par faiblesse d'effectifs. Ces données semblent ainsi cohérentes avec les publications de Zhao *et al.* et de Prior-Español *et al.* avec une persistance thérapeutique diminuant après au

moins la deuxième ligne chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et ceux quel que soit leur âge. (20,23)

Dans notre étude, nous retrouvons plus d'arrêts à un an pour inefficacité (56,7%) que pour intolérance (36,7%) mais avec une part plus importante de survenue d'effets indésirables graves, cette répartition restant identique quel que soit la durée du traitement.

La prépondérance d'arrêts pour inefficacité est également retrouvée en population générale atteinte de polyarthrite rhumatoïde avec dans l'étude de Gomides *et al.* une répartition de 64,4%/35,7% pour l'utilisation des bDMARDs. (24) Cela reste également vrai pour une population âgée avec un âge médian de 70 ans avec une répartition de 32,2%/30,8% avec à noter dans cette étude une part importante d'arrêts pour d'autres raisons à 32,9%. (22)

La comparaison de survenue d'effets indésirables entre la population de polyarthrite rhumatoïde qualifiée de YORA (*Young Onset Rheumatoid Arthritis*) et EORA (*Elderly Onset Rheumatoid Arthritis*) a déjà fait l'objet d'étude et notamment sur la cohorte ANSWER avec un âge médian de 73 ans pour la population de EORA et ne retrouvaient pas de différence significative. (21)

Dans notre étude, la survenue d'effets indésirables graves représente 60% des effets indésirables totaux rapportés. Dans l'étude de Akter *et al.* sur l'utilisation de bDMARDs, sur 18 effets indésirables rapportés, 72,2% ont été considérés comme grave comparativement à une population âgée de 65 à 74 ans et 55 à 64 ans avec respectivement 33% et 52% et qui étaient en partie expliqués par une part plus importante de comorbidités. (13) Il existe ainsi un véritable signal d'alerte chez la population de patients très âgés atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Nous n'avons pu mettre en évidence dans notre étude de facteurs prédictifs associés à la persistance thérapeutique compte tenu d'un nombre de patients faible et donc ne permettant probablement pas d'apporter une puissance suffisante mais une tendance pour la durée d'évolution de la polyarthrite rhumatoïde. Dans la littérature les facteurs associés à l'arrêt d'un traitement par bDMARDs sont le sexe féminin, l'utilisation concomitante de corticoïdes, un DAS28 élevé, l'absence ou une faible dose de méthotrexate associée et le nombre de ligne thérapeutique précédemment utilisée.

(25)

Conclusion

La persistance thérapeutique à un an des thérapies ciblées introduites chez des patients âgés d'au moins soixante-quinze ans atteints de polyarthrite rhumatoïde apparaît satisfaisante. On retient en principale cause d'arrêt l'inefficacité mais avec un signal d'alerte quant à la survenue d'effets indésirables dits graves et constituant donc un point de vigilance et d'amélioration de la prise en charge de cette population.

Une des clés d'amélioration pourrait être la sollicitation plus systématique de nos confrères gériatres pour évaluation de la notion de fragilité et conduire à une prise en charge optimale de patients ayant plus de comorbidités. Nous soulignons l'importance de la complémentarité des compétences et pouvons envisager, au minimum, au cas par cas, une évaluation pluridisciplinaire.

Par ailleurs pour confirmer notre travail, il est nécessaire de conduire d'autres études avec des effectifs plus importants et intégrant les différentes classes thérapeutiques disponibles.

Bibliographie

1. McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 8 déc 2011;365(23):2205-19.
2. Almutairi KB, Nossent JC, Preen DB, Keen HI, Inderjeeth CA. The Prevalence of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review of Population-based Studies. *J Rheumatol*. mai 2021;48(5):669-76.
3. Fautrel B, Cukierman G, Joubert JM, Laurendeau C, Gourmelen J, Fagnani F. Characteristics and management of rheumatoid arthritis in France: Analysis of a representative French national claims database resulting in an estimated prevalence of 0.35%. *Joint Bone Spine*. juill 2016;83(4):461-2.
4. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. juin 2017;76(6):960-77.
5. Pothier K, Benguigui N, Kulpa R, Chavoix C. Multiple Object Tracking While Walking: Similarities and Differences Between Young, Young-Old, and Old-Old Adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. nov 2015;70(6):840-9.
6. Boots AMH, Maier AB, Stinissen P, Masson P, Lories RJ, De Keyser F. The influence of ageing on the development and management of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. oct 2013;9(10):604-13.
7. Palmowski A, Buttgereit T, Palmowski Y, Nielsen SM, Boers M, Christensen R, et al. Applicability of trials in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of trial populations showing adequate proportion of women, but underrepresentation of elderly people. *Semin Arthritis Rheum*. juin 2019;48(6):983-9.

8. Ochi S, Mizoguchi F, Nakano K, Tanaka Y. Similarity of Response to Biologics Between Elderly-onset Rheumatoid Arthritis (EORA) and Non-EORA Elderly Patients: From the FIRST Registry. *J Rheum.* nov 2021;48(11):1655-62.
9. INSEE [Internet]. [cité 6 août 2022]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/series/103088458>
10. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, Smith E, Bettampadi D, Mansournia MA, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis.* nov 2019;78(11):1463-71.
11. Rheumatoid arthritis, What is rheumatoid arthritis? [Internet]. Australian Institute of Health and Welfare. [cité 6 août 2022]. Disponible sur: <https://www.aihw.gov.au/reports/chronic-musculoskeletal-conditions/rheumatoid-arthritis/contents/what-is-rheumatoid-arthritis>
12. Nakajima A, Sakai R, Inoue E, Harigai M. Prevalence of patients with rheumatoid arthritis and age-stratified trends in clinical characteristics and treatment, based on the National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan. *Int J Rheum Dis.* dec 2020;23(12):1676-84.
13. Akter R, Maksymowych WP, Martin ML, Hogan DB. Outcomes with Biological Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (bDMARDs) in Older Patients Treated for Rheumatoid Arthritis. *Can Geriatr J.* juin 2020;23(2):184-9.
14. Ikari Y, Yajima N, Miwa Y. The association between age and adverse events due to biologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* 24 déc 2020;99(52):e23861.
15. Freitas R, Godinho F, Madeira N, Fernandes BM, Costa F, Santiago M, et al.

Safety and Effectiveness of Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Older Patients with Rheumatoid Arthritis: A Prospective Cohort Study. *Drugs Aging*. dec 2020;37(12):899-907.

16. Yoshii I, Chijiwa T, Sawada N. Efficacy and Safety of Targeted Strategy for Treating Rheumatoid Arthritis Patients Aged 75 Years or Older. *Tohoku J Exp Med*. janv 2020;250(1):13-23.

17. Murota A, Kaneko Y, Yamaoka K, Takeuchi T. Safety of Biologic Agents in Elderly Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheum*. nov 2016;43(11):1984-8.

18. Ishchenko A, Lories RJ. Safety and Efficacy of Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Older Rheumatoid Arthritis Patients: Staying the Distance. *Drugs Aging*. juin 2016;33(6):387-98.

19. Souto A, Maneiro JR, Gómez-Reino JJ. Rate of discontinuation and drug survival of biologic therapies in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of drug registries and health care databases. *Rheumatology*. 21 oct 2015;kev374.

20. Zhao SS, Kearsley-Fleet L, Bosworth A, Watson K, BSRBR-RA Contributors Group, Hyrich KL. Effectiveness of sequential biologic and targeted disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 31 mars 2022;keac190.

21. Richter MD, Matteson EL, Davis JM, Achenbach SJ, Crowson CS. Comparison of Biologic Discontinuation in Patients With Elderly-Onset Versus Younger-Onset Rheumatoid Arthritis. *ACR Open Rheum*. dec 2019;1(10):627-31.

22. Koh JH, Lee SK, Kim J, Kim HA, Shin K, Min JK. Effectiveness and safety of biologic and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs in elderly patients with rheumatoid arthritis: real-world data from the KOBIO Registry. *Clin Exp Rheum*. 9 avr 2021;39(2):269-78.

23. Prior-Español A, Sánchez-Piedra C, Campos J, Manero FJ, Pérez-García C, Bohórquez C, et al. Clinical factors associated with discontinuation of ts/bDMARDs in rheumatic patients from the BIOBADASER III registry. *Sci Rep.* dec 2021;11(1):11091.
24. Gomides APM, de Albuquerque CP, Santos ABV, Bértolo MB, Júnior PL, Giorgi RDN, et al. Real-life data of survival and reasons for discontinuation of biological disease-modifying drugs 'in' rheumatoid arthritis. *Int J Clin Pharm.* juin 2021;43(3):737-42.
25. Ebina K, Hashimoto M, Yamamoto W, Ohnishi A, Kabata D, Hirano T, et al. Drug retention and discontinuation reasons between seven biologics in patients with rheumatoid arthritis -The ANSWER cohort study-. Reddy SV, éditeur. *PLOS ONE.* 15 mars 2018;13(3):e0194130.

AUTEURE : Nom : BABEAU

Prénom : Aurélie

Date de soutenance : 26 septembre 2022

Titre de la thèse : Initiation d'une thérapie ciblée chez les patients âgés de plus de soixante-quinze ans atteints de polyarthrite rhumatoïde : persistance thérapeutique à un an

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Thèse d'exercice de Médecine

DES + FST/option : Rhumatologie

Mots-clés : Polyarthrite rhumatoïde, patients très âgés, thérapie ciblée, persistance thérapeutique

Introduction : La polyarthrite rhumatoïde est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent. Nous assistons à un vieillissement de la population générale et donc de la population atteinte de polyarthrite rhumatoïde soulevant alors la question du rapport bénéfice/risque à l'introduction d'une thérapie ciblée. Le but de notre étude était ainsi d'évaluer la persistance thérapeutique à un an d'une thérapie ciblée introduite chez un patient âgé de plus de soixante-quinze ans atteint d'une polyarthrite rhumatoïde et d'identifier les facteurs associés à celle-ci et notamment selon la ligne thérapeutique.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive, rétrospective, monocentrique. Les patients étaient inclus au Centre Hospitalo-Universitaire de Lille d'après le recueil de données de l'étude CORHUM (NCT04426279) et la file active de consultations externes.

Résultats : 75 patients ont été inclus avec un âge médian de 79,0 ans. A un an, 62,51% des patients poursuivaient toujours la thérapie ciblée introduite avec une médiane de survie calculée à 668 jours. Selon la ligne thérapeutique, on objectivait une persistance de 76,47% chez ceux recevant leur première ligne, de 63,16% chez ceux recevant leur deuxième ligne (HR 1,037 [0,419 ; 2,567]) et de 56,0% chez ceux recevant leur au moins troisième ligne de traitement par thérapie ciblée (HR 1,091 [0,513 ; 2,321] ($p = 0,9730$)). Pour toutes causes confondues d'arrêt, on retrouvait, en excluant les autres raisons, 58,33% d'arrêt pour inefficacité et 41,67% pour intolérance avec la survenue d'un effet indésirable grave chez 9 patients.

Conclusion : La persistance thérapeutique à un an des thérapies ciblées introduites chez des patients âgés d'au moins soixante-quinze ans atteints de polyarthrite rhumatoïde apparaît satisfaisante. On retient en principale cause d'arrêt l'inefficacité mais avec un signal d'alerte quant à la survenue d'effets indésirables dits graves et constituant donc un point de vigilance et d'amélioration de la prise en charge de cette population.

Une des clés d'amélioration pourrait être la sollicitation plus systématique de nos confrères gériatres pour évaluation de la notion de fragilité et conduire à une prise en charge optimale de patients ayant plus de comorbidités. Nous soulignons l'importance de la complémentarité des compétences et pouvons envisager, au minimum, au cas par cas, une évaluation pluridisciplinaire.

Composition du Jury :

Président :

Monsieur le Professeur Bernard CORTET

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Julien PACCOU

Monsieur le Professeur François PUISIEUX

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur René-Marc FLIPO