



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Évaluation, chez les patients présentant une maladie inflammatoire dysimmunitaire (spondyloarthrite, psoriasis ou maladies inflammatoires chroniques de l'intestin) au CHU de Lille, de la fréquence d'association à une deuxième ou troisième maladie inflammatoire dysimmunitaire

Présentée et soutenue publiquement le 15 septembre 2023 à 14 heures
au Pôle Recherche
par Eugénie ROBIN

JURY

Président :

Monsieur le Professeur René-Marc FLIPO

Assesseurs :

Madame le Professeur Delphine STAUMONT

Madame le Docteur Maria NACHURY

Madame le Docteur Amélie BRUANDET

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Jean-Guillaume LETAROUILLY

AVERTISSEMENT

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

ABREVIATIONS

ALD	Affection Longue Durée
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath ankylosing Spondylitis Functional Index
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIM-10	Classification Internationale des Maladies version 10
CRP	C-reactive protein
FHU	Projet Fédératif Hospitalo-Universitaire
HDJ	Hôpital de jour
HLA	Human Leucocyte Antigen
MC	Maladie de Crohn
MICI	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
RCH	Rectocolite hémorragique
RPso	Rhumatisme psoriasique
RR	Risque Relatif
SNDS	Système National des Données de Santé
SPA	Spondyloarthrite
SAPHO	Syndrome Synovite, Acné, Pustulose, Hyperostose, Ostéite
UF	Unité Fonctionnelle
UAA	Uvéite antérieure aigüe

TABLE DES MATIERES

<u>I-</u>	<u>INTRODUCTION</u>	5
A.	LA SPONDYLOARTHRITE	5
B.	LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN	9
C.	LE PSORIASIS.....	11
D.	UN CONTINUUM INFLAMMATOIRE	12
E.	L'UTILISATION DES BASES DE DONNEES MEDICO-ADMINISTRATIVES	13
<u>II-</u>	<u>METHODE</u>	15
A.	CONTEXTE ET ORGANISATIONS	15
B.	PATIENTS	16
C.	DESIGN	16
D.	ALGORITHME DE SELECTION	18
E.	VARIABLES RECUEILLIES	20
F.	ANALYSE STATISTIQUE.....	20
<u>III-</u>	<u>RESULTATS</u>	22
A.	DESCRIPTION DE LA POPULATION	22
1.	Caractéristiques de la population globale	23
2.	Caractéristiques de la population rhumatologique.....	26
B.	ANALYSE DESCRIPTIVE DES ASSOCIATIONS DE PATHOLOGIES	27
C.	QUELLES DIFFERENCES ENTRE LES PATIENTS AVEC PATHOLOGIE UNIQUE ET CEUX EN PRESENTANT PLUSIEURS ?.....	29
<u>IV-</u>	<u>DISCUSSION</u>	31
<u>V-</u>	<u>CONCLUSION</u>	38

I. Introduction

Les pathologies inflammatoires dysimmunitaires telles que la spondyloarthrite, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et le psoriasis sont des entités distinctes, mais qui partagent des similitudes. Elles sont souvent des interfaces de discussion entre les trois spécialités que sont la rhumatologie, la gastroentérologie et la dermatologie.

A. La spondyloarthrite

La spondyloarthrite (SpA), est un rhumatisme inflammatoire chronique dysimmunitaire fréquent, étant le deuxième après la polyarthrite rhumatoïde. Elle touche environ 0,3% de la population française (1,2) .

Le diagnostic se fait typiquement chez le sujet jeune de moins de 35 ans (l'âge moyen de début des symptômes est de 26 ans mais avec un retard diagnostique de plusieurs années), avec une légère prédominance masculine (sex-ratio de 1,5) dans les formes sévères et axiales (2,3).

Elle regroupe un ensemble de formes phénotypiques qui partagent des caractéristiques cliniques et physiopathologiques avec :

Cliniquement (4) : une symptomatologie riche et variée, touchant à la fois le rachis (syndrome pelvi-rachidien, syndrome thoracique antérieur, raideur ou ankylose rachidienne) et les articulations périphériques sous forme d'arthrites, de dactylites, ou d'enthésites. On note également une association fréquente à des pathologies extra-musculosquelettiques telles que les uvéites antérieures aiguës (UAA), le psoriasis, les

MICI avec la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) (5), ou des signes d'infection digestive ou uro-génitale dans le cas de l'arthrite réactionnelle (6).

Des facteurs génétiques communs (3,4,7) avec des formes familiales de la maladie dans 20 à 30% des cas. La présence de l'antigène HLA-B27 est un facteur de risque de développer une SpA reconnue, il est présent dans 90% des cas de spondyloarthrite ankylosante, 63 à 75 % pour l'arthrite réactionnelle, 50 à 70 % pour le rhumatisme psoriasique et les rhumatismes associés aux MICI (6,8). Sa présence ne signe toutefois pas la présence de la maladie : étant présent chez 6 à 8% des sujets caucasiens, peu d'entre eux vont développer des symptômes. D'autres gènes ont été décrits tel que le HLA-B40, HLA-B51, HLA-B7, HLA-A2 ou HLA-DPB1 ou des gènes hors Human Leucocyte Antigen (HLA) comme IL-23R, IL12B et STAT3 (3), mais d'autres restent encore à identifier.

Des facteurs microbiologiques : on note par exemple la présence de pathogènes spécifiques dans le cas de l'arthrite réactionnelle, ou de perturbations du microbiote intestinal chez tous les patients atteints de SpA (et pas seulement dans l'arthrite réactionnelle ou la SpA associée aux MICI) (3).

La SpA a pendant longtemps été divisée en plusieurs sous-catégories du fait de son hétérogénéité phénotypique (2) :

- La **spondyloarthrite ankylosante**, la première entité à avoir été décrite, mais aussi la plus sévère, est une forme axiale avec des anomalies radiographiques (6,9).
- Le **rhumatisme psoriasique (RPso)** : le plus souvent avec atteinte périphérique et asymétrique, mais donnant une atteinte axiale dans 25 à 40% des cas. Il est fréquemment, mais non systématiquement (80-90% des cas), associé au psoriasis (10–12).

- L'**arthrite réactionnelle**, secondaire à une infection le plus souvent digestive ou urogénitale, d'évolution chronique dans presque un tiers des cas (13).
- La **spondyloarthrite associée à une MICI** : surtout périphérique, mono ou oligo-articulaire (avec poussées articulaires et digestives synchrones), polyarticulaire ou axiale (évoluant pour son propre compte) (14).
- Le **syndrome Synovite, Acné, Pustulose, Hyperostose, Ostéite** ou « SAPHO » (15).
- La **spondyloarthrite juvénile idiopathique**
- Les **spondyloarthrites indifférenciées**

Les SpA étaient auparavant classées selon d'anciens critères, qui ne ciblaient que des formes déjà avancées avec atteinte radiologique (New-York modifiés), ou au contraire qui ne mettaient pas l'accent sur la symptomatologie prédominante (European Spondyloarthropathy Study Group - ESSG, ou Amor) (16). Avec l'amélioration des connaissances concernant les mécanismes génétiques et physiopathologiques faisant de la SpA une entité unique ainsi que la découverte de nouvelles thérapeutiques (dont la bonne réponse dépend en partie du phénotype présenté), il a été proposé d'harmoniser les critères de classification. On utilise aujourd'hui communément les **critères ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) de 2009 et 2011** (17,18) décrits en **figure 1a et 1b**, qui permettent une description phénotypique selon l'atteinte clinique principale du patient :

- L'atteinte axiale : « radiologique », « magnétique » ou non selon la présence de sacroiliite aux radiographies ou à l'IRM (19).
- L'atteinte périphérique : selon la présence d'arthrite (avec atteinte structurale ou non), d'enthésite, de dactylite (20).

Ces critères prennent aussi en compte les signes extra-musculosquelettiques (antécédents d'UAA, de MICI, de psoriasis, d'infection au préalable (21)) et biologiques (présence du HLA-B27, syndrome inflammatoire biologique).

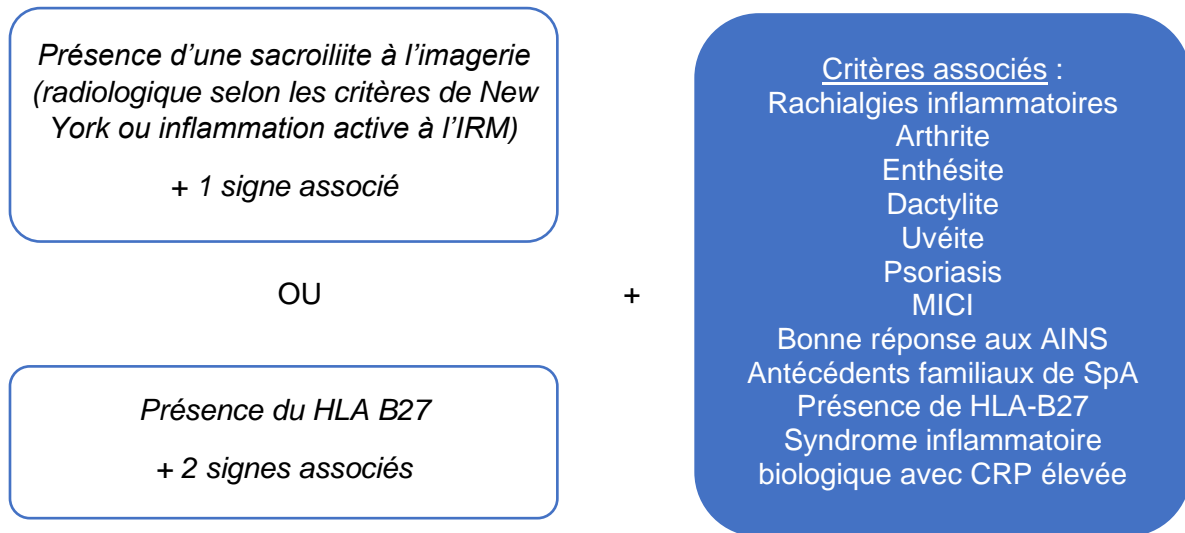


Figure 1a : Critères ASAS pour l'atteinte axiale, chez les patients de moins de 45 ans, présentant des lombo-dorsalgies depuis ≥ 3 mois
MICI : maladie inflammatoire de l'intestin, SpA : spondyloarthrite, CRP : protéine C-réactive, AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

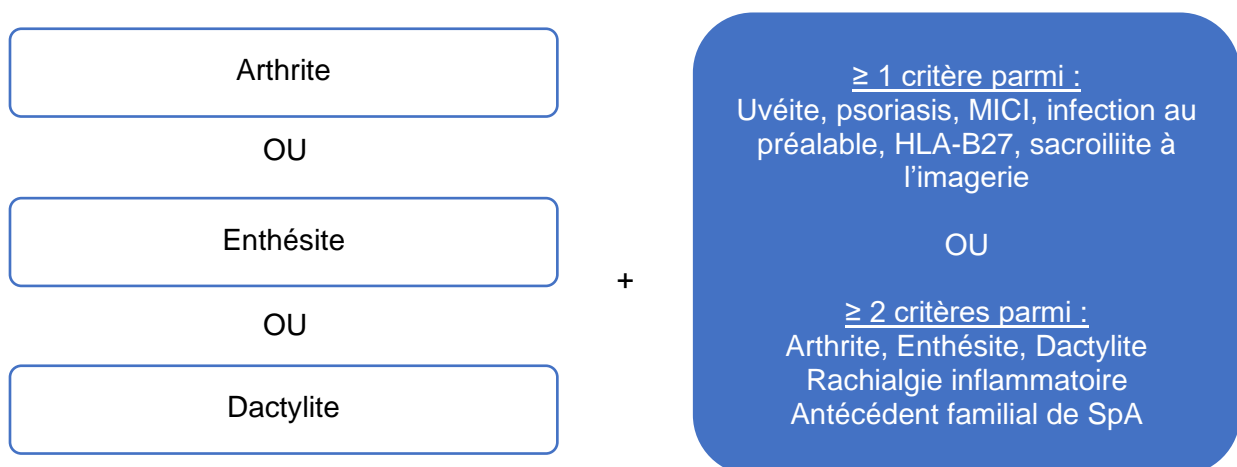


Figure 1b : Critères ASAS pour l'atteinte périphérique, chez les patients de moins de 45 ans
MICI : maladie inflammatoire de l'intestin, SpA : spondyloarthrite, CRP : protéine C-réactive

D'autres critères de classification sont encore utilisés pour le RPso (critères CASPAR) (16,22) et pour le syndrome SAPHO (selon Kahn et al. en 1994) (15) qui sont encore parfois dissociés du groupe des SpA.

L'évaluation de l'activité de la maladie et de l'efficacité du traitement se fait principalement grâce aux scores d'activité clinique et biologique (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score : ASDAS-CRP ou le Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index : BASDAI...) et de retentissement fonctionnel (Bath Ankylosing Spondylitis functional index : BASFI) (9).

B. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

Les MICI sont des maladies qui provoquent l'inflammation d'une partie du tube digestif, regroupant les MC, les RCH, et les colites « inclassées ».

Elles se développent typiquement chez les jeunes adultes (entre 20 et 30 ans) mais peuvent survenir à tout âge, et prédominent en Europe du Nord-Ouest et Etats-Unis avec un gradient Nord-Sud où elles touchent environ 0,35% de la population (généralement 60% de MC, 40% de RCH) (1,23,24).

Elles sont liées à des facteurs génétiques avec environ 170 gènes référencés (en particulier NOD2/CARD15, IL-23R, IL12B et STAT3 (3,23)) et des facteurs environnementaux communs (déséquilibre du microbiote intestinal notamment dans l'exposition à une alimentation dite « transformée », tabac pour la MC, pollution aux métaux lourds, antibiotiques, pathogènes intestinaux ...) (25).

Cliniquement, elles se manifestent par des symptômes digestifs survenant par poussées en alternance avec des phases de rémission, se traduisant par des douleurs abdominales, des diarrhées (typiquement sanglantes dans la RCH), des atteintes de la région anale (fissures, abcès pour la MC) (24,26). Il peut s'y associer une malabsorption digestive (source d'altération de l'état général et de troubles métaboliques), des complications chirurgicales (sténoses, occlusions digestives, fistules...) ou oncologiques (27). Il est également décrit, dans environ 24 % des cas, une association à des pathologies d'ordre extra-digestives (SpA, psoriasis, UAA, ...) (21,28–30).

Sur le plan anatomique, alors que la MC peut toucher l'ensemble du tube digestif, de la bouche à l'anus (avec une nette prédominance pour l'iléon terminal) et de façon typiquement discontinue, la RCH, elle, touche exclusivement le rectum et le côlon de façon continue (5,24,26,27).

Le diagnostic repose, en plus de l'aspect clinique, par des manifestations biologiques (syndrome inflammatoire, calprotectine fécale qui a une bonne valeur prédictive négative, x-ANCA pour la RCH, ASCA pour la MC) et morphologique (endoscopie qui permet notamment la réalisation d'une biopsie, entéro-IRM, vidéocapsule...) (5,24,31).

Le suivi se fait généralement à l'aide du score clinico-biologique CDAI pour la MC et un score clinique et endoscopique Mayo pour la RCH (23).

C. Le psoriasis

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique de la peau. Il concerne 2% de la population, avec une prédominance chez les patients de 20 à 40 ans, mais peut apparaître à tout âge (32,33).

L'origine est également génétique et immunologique (HLA-C*06 :02, atteinte des lymphocytes T ou interleukines 17 et 22) dans environ 30% des cas, mais la part environnementale n'est pas négligeable, les poussées pouvant survenir à la suite d'un stress ou d'un choc émotionnel, de la prise d'alcool ou de tabac, d'un traumatisme ou frottement cutané, de modifications climatiques, d'une infection ou dysbiose cutanée ou par iatrogénie (il peut par ailleurs, et paradoxalement, survenir après l'introduction d'un traitement supposé guérir les atteintes, en particulier avec certains traitements biologiques) (32–34).

Cliniquement, il se manifeste par des plaques rouges, inflammatoires et squameuses, ou parfois sous forme de « gouttes » ou de pustules, qui prédominent sur les zones de frottement, mais peuvent concerner l'ensemble de la surface cutanée (plis cutanés, paumes des mains / plantes des pieds, cuir chevelu, muqueuses, ongles...) (34,35). On note également une prévalence importante des autres pathologies dysimmunitaires (15% à 40% de RPso, MICI, hidradénite suppurée ...), de l'athérosclérose, du diabète de type 2 et du syndrome métabolique (28,34,36,37).

Le suivi peut se faire par l'évaluation du pourcentage de la surface cutanée atteinte ou par le score PASI (importance de l'érythème et infiltration de la plaque, de la desquamation et de la surface d'atteinte cutanée) (38).

D. Un continuum inflammatoire

Le psoriasis, les MICI et les SpA font donc partie d'une famille de maladies inflammatoires dites « dysimmunitaires ». Leur association dans la vie courante chez de mêmes patients est plus fréquente que ne le voudrait le simple hasard, elle est d'ailleurs considérée comme un critère de classification à part entière dans la SpA (17,18).

Les mécanismes physiopathologiques expliquant cette association ne sont pas tous élucidés à ce jour. Les principales hypothèses reposent sur des facteurs génétiques, immunologiques et infectieux.

Les prédispositions génétiques sont envisagées de longue date en regard des cas rapportés de « clusters familiaux » avec la description dans certaines familles de plusieurs cas de pathologies dysimmunitaires différentes (par exemple MC chez le cas index, psoriasis chez la sœur, SpA chez l'oncle...). Il a par exemple été rapporté un risque relatif (RR) de 3,0 et 2,1 de développer une SpA en cas d'antécédent familial de MICI au premier degré ou second degré respectivement ; avec des RR similaires pour l'association inverse (39). Les études d'association pangénomiques ont montré des variations alléliques communes entre les pathologies, du système HLA ou non, notamment les gènes impliqués dans l'axe inflammatoire IL23/IL17 dans la SpA et les MICI (28,40).

Les facteurs immunologiques et infectieux sont encore mal connus. Il a été mis en évidence des conditions inflammatoires communes avec une inflammation synchrone entre les différents organes (appareil digestif, peau, articulations) chez un patient atteint d'une seule pathologie dysimmunitaire, témoignant de la possible activation et migration de leucocytes (en particulier les lymphocytes T activées), des cytokines

inflammatoires, de protéines (E-cadhérine)... (5,28,40). Cela semble également être le cas sur le plan infectieux puisqu'il a été mis en évidence une modification fréquente du microbiote intestinal et la présence d'antigènes de bactéries pathogènes du tube digestif au sein du liquide articulaire, chez les patients atteints de SpA (40).

La connaissance de cette force d'association est importante puisqu'elle rentre en compte dans la prise en charge du patient, de l'étape du dépistage et du diagnostic à celle du traitement et de la surveillance.

E. L'utilisation des bases de données médico-administratives

La mise à disposition, à des fins de recherche, des bases de données médico-administratives, nationales ou locales, est une opportunité intéressante pour étudier l'épidémiologie, le diagnostic et la prise en charge des patients. En effet elles permettent d'obtenir des données démographiques, mais aussi des données concernant les autres comorbidités (Affections Longues Durées [ALD]), la consommation de soins (médicaments, consultations, imageries, biologies...) en ville ou à l'hôpital. Elle permet également d'étudier des phénomènes plus représentatifs de la population générale et d'avoir un plus gros volume de données.

Cela permet, d'une part, d'identifier les patients d'intérêt. Plusieurs études se sont déjà intéressées à l'identification des patients suivis pour des maladies inflammatoires chroniques dans la population générale, via ces bases de données, avec pour objectif d'améliorer les algorithmes pour la détection des patients (41). Dans le Système National des Données de Santé (SNDS), leur détection est par exemple

réalisée selon les codes de Classification Internationale des Maladies version 10 (CIM-10) en hospitalisation, à travers les déclarations d'ALD en extrahospitalier ou indirectement par l'usage des traitements remboursés en soins externes. Dans les entrepôts de données hospitaliers, l'identification de pathologies peut également s'appuyer sur la recherche de mots clés spécifiques dans les courriers. Malgré les limites de ces détections, ce type de recherche est intéressant pour les études à visée épidémiologique qui cherchent à détecter les patients suivis en ville et / ou à l'hôpital (42,43).

D'autre part, ces bases de données permettent d'avoir des informations concernant le suivi des patients : taux de décès pour le suivi au sein des entrepôts de données hospitaliers, motifs de réhospitalisation, poursuite du suivi en externe dans le SNDS. Dans la cohorte DESIR concernant les patients ayant des symptômes évocateurs d'une spondyloarthrite axiale récente, les données ont été appariées de façon probabiliste au SNDS avec un taux de réussite de 89,2%, sans différence significative clinique, radiographique ou thérapeutique entre les patients (44).

L'objectif de ce travail de thèse d'exercice est d'étudier, parmi les patients atteints d'une pathologie inflammatoire dysimmunitaire (SpA, psoriasis ou MICI), la fréquence d'association à une deuxième ou troisième pathologie inflammatoire dysimmunitaire, au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille.

II. Méthode

A. Contexte et organisations

Cette étude rentre dans le cadre du projet Fédératif Hospitalo-Universitaire (FHU) portant sur les maladies inflammatoires chroniques (initialement IMMINEnt puis PRECISE), qui a pour objectif d'optimiser la recherche, le soin et l'enseignement des soignants et des patients (éducation thérapeutique, réunions d'information à destination des patients et leur famille...). Nous avons choisi de nous intéresser aux trois pathologies inflammatoires dysimmunitaires que sont la SpA, les MICI et le psoriasis. Notre service de Rhumatologie du CHU de Lille a donc été représenté pour ce travail par le Docteur LETAROUILLY, le service de Dermatologie par le Professeur STAUMONT et le service d'hépatogastro-entérologie par le Docteur NACHURY.

Nous avons collaboré avec l'équipe INCLUDE, qui constitue, entretient et exploite l'Entrepôt de Données de Santé (EDS) du CHU de Lille. Il recueille les données relatives à la prise en charge des patients au CHU, à visée de recherche et d'amélioration de la qualité des soins. La constitution de l'entrepôt des données de santé du CHU de Lille a été autorisée par la CNIL le 5 septembre 2019 (délibération numéro 2019-103).

L'équipe INCLUDE nous a aidés à sélectionner les patients d'intérêt et à qualifier les données pour cette étude. L'analyse statistique a été conduite par le département d'information médicale du CHU de Lille en lien avec l'équipe INCLUDE.

Cette étude a été conduite, après obtention de la labellisation FHU et de l'accord du Comité Scientifique et Ethique (CSE) du CHU de Lille (décision du 18 mai 2022). Il est précisé qu'un patient n'a pas été inclus car il s'était opposé au préalable à l'utilisation de ses données à des fins de recherche, c'est le seul cas de l'étude.

B. Patients

Nous avons mené une étude monocentrique au CHU de Lille, portant sur les patients ayant consulté pour une des trois pathologies d'intérêt, dans les unités de consultation ou d'hospitalisation de jour (HDJ) des services correspondants (rhumatologie, hépato-gastro-entérologie et dermatologie), entre le 2008 et 2021.

C. Design

Nous avons choisi de réaliser une étude transversale, portant sur la première visite de ces patients entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2021, pour la prise en charge d'au moins une maladie inflammatoire dysimmunitaire dans un des trois services.

Afin de simplifier le travail de validation experte des cas, il a été décidé d'inclure exclusivement des patients présentant les libellés d'intérêts dans au moins deux courriers.

Pour être inclus, un patient devait présenter au moins une pathologie compatible avec l'UF d'inclusion (exemple : au moins un psoriasis en dermatologie, cette pathologie pouvant être associée à une maladie rhumatologique ou

gastroentérologique). Si le patient était diagnostiqué ultérieurement pour une 2^{ème} ou 3^{ème} pathologie nous n'en avons donc pas tenu compte dans cette étude transversale, comme schématisé en **figure 3**.

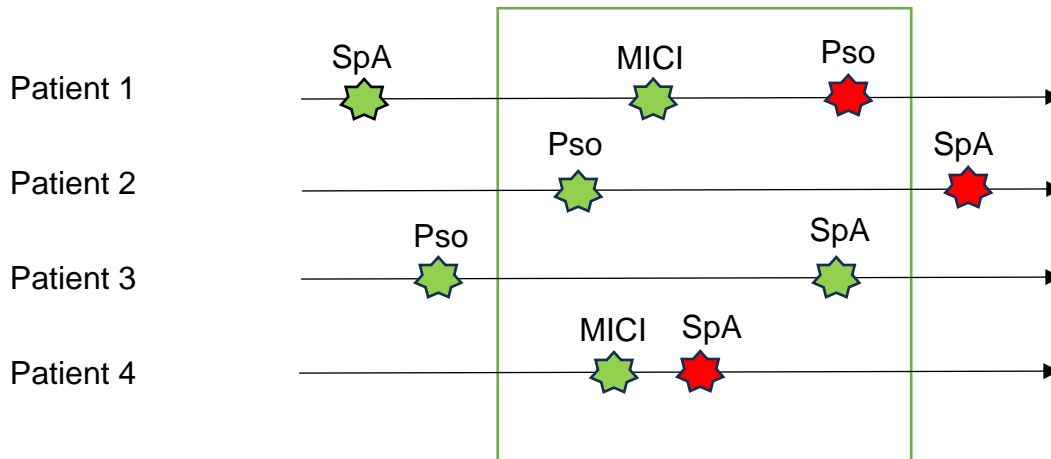


Figure 3 : Schéma décrivant les données relatives aux maladies inflammatoires immunitaires utilisées pour l'étude

SpA = Spondyloarthrite, MICI = Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, Pso = Psoriasis

L'encadré correspond aux dates entre lesquelles nous avons étudié les courriers des patients (1^{er} janvier 2008 au 31 décembre 2021)

Etoile verte = pathologie diagnostiquée et décrite sur le courrier relatif au premier passage du patient, analysée

Etoile rouge = pathologie diagnostiquée après le premier passage du patient, non analysée

D. Algorithme de sélection

Pour sélectionner les patients, nous avons décidé d'utiliser une liste de mots clés propres à chaque spécialité médicale. Ainsi, les mots clés choisis étaient les suivants :

- Dans les unités de rhumatologie (UF « 3267 » pour l'HDJ et « 3268 » pour la consultation) : « spondyloarthropathie », « spondylarthropathie », « spondyloarthrite », « spondylarthrite », « rhumatisme psoriasique », « arthrite réactionnelle », « spondyloarthrite juvénile », « spondyloarthrite associée aux entérocolopathies », « SAPHO », ce qui était transcrit informatiquement selon les formulations suivantes : **spond%rite% OR spond%pathie OR rhumatisme% psoriasique% OR arthrite% psoriasique% OR sapho OR Ar%rite réactio%**
- Dans les unités de gastroentérologie (UF « 1447 » pour l'HDJ, « 1448 » pour la consultation) : « MICI », « maladie inflammatoire chronique de l'intestin », « maladie inflammatoire de l'intestin », « Crohn », « rectocolite hémorragique », « rectocolite » et « RCH » soit **inflam% chronique% de l'intestin% OR inflam% de l'intestin% OR Crohn OR crhon or chron OR Rect%lite% OR MICI OR RCH**
- Dans les unités de dermatologie (UF « 1287 » pour l'HDJ, « 1328 » pour la consultation) : « psoriasis », « psoriasique », « psoriasiforme » soit **psoria%**

Les courriers comprenant ces mots clés (limités à 5 par patients pour faciliter le travail de tri) ont été extraits sur un fichier unique renseignant le contexte où celui-ci était cité, afin d'être triés manuellement et de façon individuelle. Cela a permis

d'exclure les courriers dont les mots clés étaient liés à un contexte inapproprié, une négation, une suspicion, un antécédent familial... Si le contexte n'était pas suffisant pour valider le diagnostic, des informations complémentaires étaient recherchées sur Sillage (logiciel métier utilisé en pratique courante pour la prise en charge des patients au CHU) afin de décider de l'inclusion.

Pour chaque courrier validé, nous avons recherché l'existence des mêmes mots clés utilisés pour l'inclusion des patients pour les deux autres pathologies. Par exemple : pour un patient dont le premier passage concerne une consultation de dermatologie pour un psoriasis, nous avons recherché la coexistence d'une SpA et d'une MICI. Ces diagnostics ont également pu ensuite être validés manuellement ou vérifiés sur Sillage si nécessaire.

Plusieurs adaptations ont également été nécessaires :

Dans le groupe psoriasis, nous avons exclu les patients présentant un psoriasis paradoxal ou induit, c'est à dire secondaire à l'initiation d'une biothérapie.

Dans le groupe des MICI, nous avons décidé de ne pas inclure les colites inclassées ou microscopiques car le diagnostic est moins évident que pour les autres formes. Elles sont beaucoup moins fréquentes et peu de données sont disponibles dans la littérature sur l'association entre colites inclassées et SpA ou colites inclassées et psoriasis.

Dans le groupe SpA : nous avons exclu les patients présentant une spondyloarthrite juvénile dont la forme clinique restait indifférenciée ou faisait évoquer au praticien l'évolution vers une polyarthrite rhumatoïde, ainsi que les patients ayant présenté une « arthrite réactionnelle » si l'épisode était unique sans aucun autre critère associé.

E. Variables recueillies

Les données recueillies étaient : le sexe du patient, son âge lors de l'inclusion, l'UF et l'année du courrier d'inclusion au CHU.

Pour les patients atteints de SpA, nous avons également recueilli l'aspect phénotypique présenté (SpA axiale radiographique ou non, périphérique, RPso, SpA associée aux MICI, SAPHO, arthrite réactionnelle, SpA juvénile).

F. Analyse statistique

Une analyse descriptive de l'échantillon a été conduite dans un premier temps pour l'ensemble des patients inclus dans l'étude et dans un deuxième temps en distinguant trois catégories (au moins une pathologie rhumatologique / gastroentérologique / dermatologique). Il est précisé que ces trois catégories ne sont pas mutuellement exclusives.

Les variables quantitatives étaient décrites comme moyenne +/- écart-type ainsi que médiane et intervalle interquartile ; pour les variables catégorielles, le pourcentage et l'effectif étaient présentés pour chacune des catégories.

Une analyse descriptive complémentaire distinguant les trois catégories (au moins une pathologie rhumatologique / gastroentérologique / dermatologique) a été conduite afin de décrire l'effectif et la fréquence de chacune des associations de pathologies : « exactement une pathologie », « exactement deux pathologies » (trois combinaisons possibles) et « exactement trois pathologies ».

Afin de répondre à l'objectif principal, un tableau descriptif stratifié « exactement une » versus « strictement supérieur à une pathologie » a été construit et a permis de décrire les trois variables d'intérêt suivantes : âge, sexe et catégorie d'UF. Afin de comparer ces variables, un test T de Student (bilatéral et risque de première espèce à 5%) a été réalisé pour la variable quantitative et un test du Chi-2 a été réalisé pour les deux variables qualitatives. En complément, une mesure d'association (Odds-ratio) entre l'UF et la probabilité d'avoir « > 1 pathologie » a été calculée. L'analyse statistique a été conduite avec le logiciel R version 4.2.3 (45).

III. Résultats

A. Description de la population

Sur les 121 047 « dossiers » de patients (certains patients étant suivis dans plusieurs spécialités) ayant consulté dans une des trois UF pour n'importe quelle pathologie même hors maladie inflammatoire dysimmunitaire, durant cette période, les mots clés sélectionnés ont été détectés dans 18 880 dossiers, soit 102 022 courriers au total. La **figure 2** décrit les effectifs d'inclusions selon la pathologie d'intérêt.

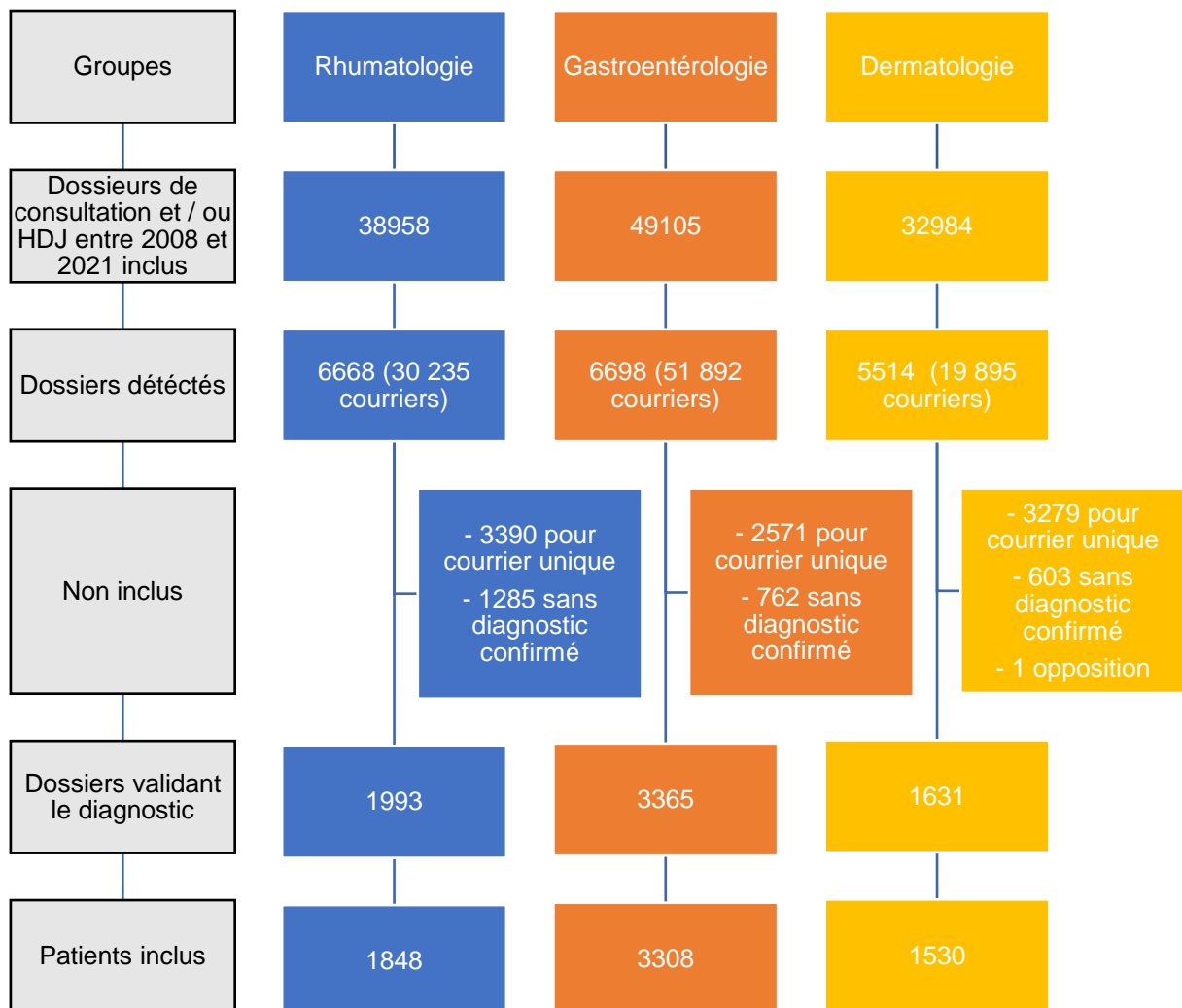


Figure 2 : Diagramme de flux concernant l'inclusion des patients dans l'étude

Après retrait des patients vus à une seule occasion et de l'opposition, 27% (2 650 dossiers) ont été retirés car le diagnostic n'était pas confirmé. A l'issu du tri manuel, **6 989 dossiers** ont été validés (37%), soit **6 686 patients**, qui ont pu être inclus dans l'étude.

Les patients ont ensuite été inclus via le groupe UF de leur premier courrier validé (courrier qui a ensuite été utilisé pour l'étude) : pour 1848 d'entre eux le premier passage concernait une UF de rhumatologie, pour 3308, une UF de gastroentérologie et pour 1530, une UF de dermatologie.

La recherche de pathologies associées en dehors de l'UF d'inclusion permettait de retrouver au total 1951 diagnostics de SpA, 3444 de MICI et 1932 de psoriasis.

1) Caractéristiques de la population globale

Les caractéristiques de notre population de patients sont listées dans le **tableau 1**, leurs caractéristiques selon la pathologie présentée sont exposées dans le **tableau 1 bis**. L'âge moyen était de 41,04 +/- 15,6 ans. Le sex-ratio était globalement équilibré dans l'ensemble de la population. Cependant nous retrouvons une population plus jeune et plus féminine dans la population de MICI (37,19 ans +/- 14,43 avec 56% de femmes) que dans les groupes SpA et psoriasis (43,89 +/-13,98 ans et 46,12 +/- 16,98 ans respectivement, 47% de femmes dans chacun des groupes).

Concernant l'inclusion selon la date du courrier, on note que celle-ci augmente jusqu'à 2011 (son maximum avec 13% des inclusions) pour rediminuer ensuite. Cela était similaire pour les 3 pathologies d'intérêts.

Tableau 1 : Description des caractéristiques de l'ensemble de l'échantillon

CARACTERISTIQUES	AU MOINS UNE PATHOLOGIE (N = 6686)	
Âge Moyenne (Ecart-type) Médiane (Q1 - Q3)	41,04 (15,61) 39,21 (28,35-52,62)	
Sexe F M	3425 (51%) 3261 (49%)	
Année d'inclusion 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016 2017 2018 2019 2020 2021	230 (3%) 167 (2%) 529 (8%) 837 (13%) 665 (10%) 589 (9%) 560 (8%) 586 (9%) 562 (8%) 503 (8%) 463 (7%) 489 (7%) 332 (5%) 174 (3%)	
UF Dermatologie 1287 - HDJ 1328 - Consultation Gastroentérologie 1447 - HDJ 1448 - Consultation Rhumatologie 3267 - HDJ 3268 - Consultation	1530 (23%) 3308 (49%) 1848 (28%)	105 (2%) 1425 (21%) 406 (6%) 2902 (43%) 354 (6%) 1494 (22%)

F = femme, H = homme, HDJ = hôpital de jour

L'UF d'inclusion concerne dans 86% des cas une UF de consultation. Près de la moitié des patients ont été inclus via une UF de gastroentérologie. A l'analyse pathologie par pathologie, nous remarquons que 21% des diagnostics de psoriasis sont rapportés hors de son UF associée (la dermatologie), ce qui ne concerne que 4% et 5% des MICI et SpA respectivement.

Tableau 1 bis : Description des caractéristiques des patients selon leurs pathologies

CARACTERISTIQUES	AU MOINS UNE SpA (N = 1951)	AU MOINS UNE MICI (N = 3444)	AU MOINS UN PSORIASIS (N = 1932)
Age			
Moyenne (Ecart-type)	43,89 (13,98)	37,19 (14,43)	46,12 (16,98)
Médiane (Q1 - Q3)	43,11 (33,02-54,2)	34,45 (25,5-46,53)	46,94 (33,62-58,64)
Sexe			
F	908 (47%)	1932 (56%)	909 (47%)
M	1043 (53%)	1512 (44%)	1023 (53%)
UF			
Dermatologie	38 (2%)	38 (1%)	1530 (79%)
1287 - HDJ	3 (0%)	4 (0%)	105 (5%)
1328 - Consultation	35 (2%)	34 (1%)	1425 (74%)
Gastroentérologie	65 (3%)	3308 (96%)	30 (2%)
1447 - HDJ	3 (0%)	406 (12%)	5 (0%)
1448 - Consultation	62 (3%)	2902 (84%)	25 (2%)
Rhumatologie	1848 (95%)	98 (3%)	372 (19%)
3267 - HDJ	354 (18%)	33 (1%)	63 (3%)
3268 - Consultation	1494 (77%)	65 (2%)	309 (16%)

Les colonnes ne sont pas exclusives, les patients présentant plusieurs pathologies sont représentés dans plusieurs colonnes correspondantes.

Les pourcentages sont calculés colonne par colonne.

HDJ = hôpital de jour ; SpA = spondyloarthrite, MICI = Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, F = femme, H = homme

2) Caractéristiques de la population rhumatologique :

Parmi les 1951 patients ayant un diagnostic de SpA, nous retrouvons les phénotypes suivants :

- 699 (36%) spondyloarthrites axiales dont 528 étaient radiologiques et 50 étaient non radiologiques (nous n'avons pas le statut radiologique pour 121 patients)
- 110 (6%) spondyloarthrites périphériques
- 88 (4%) spondyloarthrites mixtes
- 669 (34%) RPso dont 410 avec du psoriasis et 136 avec des symptômes axiaux
- 47 (2%) SAPHO
- 19 (1%) SpA juvéniles
- 167 (9%) associées à une MICI
- 26 (1%) arthrites réactionnelles
- 145 (7%) dont le phénotype n'est pas décrit

Les pourcentages sont calculés par rapport aux 1951 patients présentant une SpA. Les catégories ne sont pas exclusives, 19 patients présentant un RPso associé à une MICI.

B. Analyse descriptive des associations de pathologies

Au total, 9% des patients inclus avaient 2 ou 3 pathologies associées, soit 8% et 1% respectivement. Les taux et effectifs d'association selon les pathologies concernées sont visibles dans le **tableau 2 et la figure 4**. Les MICI étaient plus souvent isolées (93% des cas) que les SpA et le psoriasis (isolés dans 71% et 75% respectivement). Le taux d'association des 3 pathologies ensemble représentait 1% des patients dans chacune des catégories (dans la limite où nous sommes dans un faible effectif de 18 patients seulement).

L'association la plus forte était celle des SpA et psoriasis : 21% des patients atteints de psoriasis avaient une SpA (donc par définition un rhumatisme psoriasique), et 21% des patients atteints de SpA (toute forme confondue) avaient du psoriasis. En revanche si on ne s'intéresse qu'au phénotype « RPso », le taux de psoriasis associé est de 62% (414/669 patients).

L'association la plus rare concernait celle d'une MICI et d'un psoriasis, représentant 2% de la population de MICI, 4% pour celle du psoriasis.

Tableau 2 : Fréquence des associations de pathologies dans la population globale et pathologie par pathologie

ASSOCIATION DE PATHOLOGIES		AU MOINS UNE PATHOLOGIE (n = 6686)		AU MOINS UNE SpA (n = 1951)	AU MOINS UNE MICI (n = 3444)	AU MOINS UN PSORIASIS (n = 1932)
=1	SpA	91%	1390 (21%)	1390 (71%)	3217 (93%)	1456 (75%)
	MICI		3217 (48%)			
	Psoriasis		1456 (22%)			
>1	SpA + MICI	9%	165 (2%)	165 (8%)	165 (5%)	
	SpA + psoriasis		414 (6%)	414 (21%)		414 (21%)
	MICI + psoriasis		80 (1%)		80 (2%)	80 (4%)

SpA = spondyloarthrite, MICI = maladie inflammatoire chronique de l'intestin

Les pourcentages sont calculés colonne par colonne.

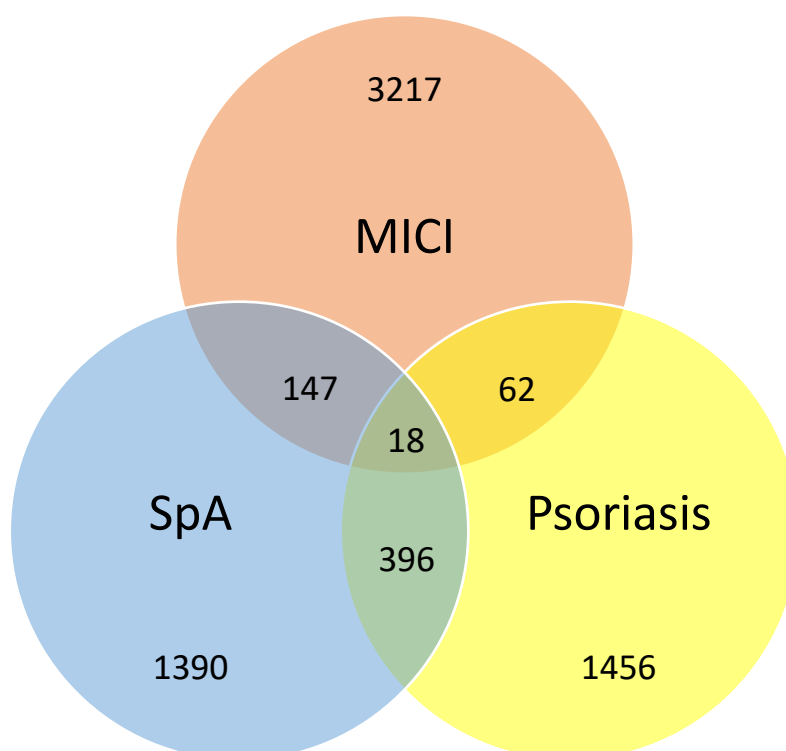


Figure 4 : Diagramme de Venn : effectifs des patients présentant au moins une des trois pathologies dysimmunitaires étudiées

SpA = spondyloarthrite, MICI = maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

C. Quelles différences entre les patients avec pathologie unique et ceux en présentant plusieurs ?

L'analyse comparative des patients ayant une pathologie unique versus une association de pathologies est visible dans le **tableau 3**.

Nous mettons en évidence un âge significativement plus élevé chez les patients ayant plusieurs pathologies (44,32 +/- 14,53 ans contre 40,7 +/- 15,68 ; $p < 0.001$). En revanche nous ne retrouvons aucune différence concernant le sexe des patients ($p = 0,75$).

Dans le groupe « 1 pathologie », ce sont les patients inclus via une UF de gastroentérologie qui prédominent avec 53% des patients. Dans le groupe « > 1 pathologie », ce sont ceux inclus via la rhumatologie avec 73% des patients, de façon significative ($p < 0.001$).

Tableau 3 : Analyse comparative des patients ayant une pathologie unique versus une association de pathologies

CARACTERISTIQUES	= 1 pathologie (n = 6063)	> 1 pathologie (n = 623)	p-valeur
Âge			
Moyenne (Ecart-type)	40,7 (15,68)	44,32 (14,53)	< 0,001
Médiane (Q1 - Q3)	38,64 (27,83-52,31)	43,89 (33,6-55,06)	
Sexe			
F	3110 (51%)	315 (51%)	0,7593
M	2953 (49%)	308 (49%)	
GROUPE UF			
Dermatologie	1456 (24%)	74 (12%)	< 0,001
Gastroentérologie	3217 (53%)	91 (15%)	
Rhumatologie	1390 (23%)	458 (73%)	

F = femme, H = homme

Les pourcentages sont calculés colonne par colonne.

Comme présenté dans le **tableau 4**, l'Odds-ratio rendant compte de la probabilité d'avoir « > 1 pathologie » en dermatologie par rapport à la gastroentérologie est de 1.80. L'Odds-ratio rendant compte de la probabilité d'avoir « > 1 pathologie » en rhumatologie par rapport à la gastroentérologie est de 11,65. Il est précisé que ce dernier Odds-ratio surestime le Risque Relatif compte tenu du taux assez élevé d'évènements « > 1 pathologie ».

Tableau 4 : Probabilité d'avoir « > 1 pathologie » selon l'UF d'inclusion, avec l'UF gastroentérologie comme référence

MODALITE	ODDS-RATIO	<i>p</i>-valeur
Gastroentérologie	1	< 0.001
Dermatologie	1,80	
Rhumatologie	11,65	

IV. Discussion

Notre étude a permis de mettre en évidence des taux d'association différents entre les 3 pathologies inflammatoires dysimmunitaires que sont le psoriasis, les MICI et la SpA. L'association de plusieurs maladies concernait plutôt les SpA et le psoriasis, et notamment les patients consultant dans une unité de rhumatologie.

Concernant la population globale, l'âge de nos patients à l'inclusion était un peu plus élevé que l'âge attendu, l'âge moyen au diagnostic de ces trois pathologies étant plutôt situé dans la trentaine. Il n'y avait pas de différence significative concernant le sexe des patients. Nous avons une proportion de MICI plus importante à l'inclusion (ce qui était attendu au vu de la filière active des MICI au CHU, et le contexte de gradient Nord-Sud non négligeable) (1).

Concernant la population de rhumatologie, notre population comportait moins de formes axiales (40% dans notre étude en fusionnant les formes axiales pures et mixtes, versus 60.9% dans une étude transversale internationale), plus de RPso (34% versus 23.1%) et de SpA associées aux MICI (9% versus 2.5%). Les taux de SpA périphérique, de SpA juvénile et d'arthrite réactionnelle étaient similaires (2,20). Nous avons inclus les formes SAPHO ce qui n'est pas couramment fait dans la littérature, et nous n'avons pas d'information, dans le courrier analysé, sur le phénotype présenté pour 7% des patients.

Le taux d'association des SpA (toute forme confondue) au psoriasis retrouvé de 21% est à comparer avec précaution aux données de la littérature, puisque la plupart

des études distinguent les SpA axiales avec psoriasis et les RPso sans atteinte axiale ; on note par exemple 16,6% de psoriasis chez les patients suspects de SpA axiale radiographique de la cohorte DESIR (46) ; 4,4% lors du diagnostic de la SpA axiale radiographique dans une étude britannique (47). En accord avec les nouveaux critères de classification, nous avons dans notre étude 669 RPso, dont 62% d'entre eux (414/669) présentaient un psoriasis associé. C'est un taux plus faible que ce qui est décrit dans la littérature avec en moyenne 75 à 80% de psoriasis prévalant (11) et 10 % de psoriasis secondaire, ce que nous expliquons en partie par un manque de données (la présence du psoriasis en cas de RPso n'est pas rappelé systématiquement dans les courriers de rhumatologie et notamment ceux de suivi).

Nous avons également un taux d'association aux MICI de 8%, un peu plus élevé que les taux observés dans la littérature, avec une prévalence de 5,1% retrouvé dans l'étude espagnole AQUILES (48), et de 3,7% dans une étude britannique (47). Dans cette dernière, le suivi pendant 20 ans retrouve une incidence de 7,5% à 20 ans. Cette différence peut donc s'expliquer par le fait que nous n'avons pas de données sur la durée d'évolution de la SpA, les patients ayant une maladie depuis plus longtemps ont donc un risque plus élevé d'avoir développé une MICI dans l'intervalle. Ces résultats sont à différencier de ceux des études de « dépistage » de MICI asymptomatiques dans les populations de SpA, où la découverte d'inflammation évoquant d'une MICI est décrite dans 30-44% des examens endoscopiques (49), et 46-66% des examens microscopique (5,50). L'inflammation digestive semble plus fréquente si l'activité de la SpA est élevée (score BASDAI) et chez les hommes jeunes (50). Il est fréquemment décrit une corrélation importante entre le taux de calprotectine fécale et le taux d'inflammation minimalement microscopique, ce qui souligne l'intérêt de ce dosage chez les patients SpA suspects de MICI (31,49).

Concernant la population de patients présentant une MICI, on retrouve un taux d'association au psoriasis de 2%, proche du taux de 1.56% retrouvé dans une étude coréenne (51) mais plus faible que le taux de 9% décrit dans une étude longitudinale canadienne (28,52) avec un suivi moyen de 16 ans. L'association semble prédominer si l'activité est élevée et si l'antigène HLA-B27 est présent (53). Il peut exister un manque de données concernant le psoriasis, qui n'est peut-être pas recherché systématiquement non plus durant le suivi des MICI (hormis les cas où il est induit par le traitement, forme qui a été exclue de l'étude).

Nous détectons également 5% d'association à une SpA. On retrouve des chiffres globalement plus élevés dans la littérature mais les résultats sont hétérogènes (prévalence variant de 3 à 13% selon le type de SpA) (14,54). Dans l'étude AQUILES on retrouve par exemple 9,8% d'association, toute forme de SpA confondue sur une période moyenne de 3 ans de suivi (55). On retrouve 19,4% de SpA dans un contexte de dépistage clinique et iconographique dans la cohorte allemande GESPIC-Crohn (53). Par ailleurs il semble y avoir une corrélation entre la présence d'inflammation microscopique digestive et osseuse des sacro-iliaques (56).

Enfin, concernant les patients atteints de psoriasis, 21% présentaient une SpA associée et donc par définition un RPso. Dans la littérature, la survenue d'un RPso chez les patient ayant du psoriasis est bien connue, et atteint globalement les 15-40% (34,36), une métaanalyse retrouve une prévalence de 22,7% chez les patients européens (57). Les facteurs de risques semblent être les lésions du scalp, des ongles et les lésions inter fessières / périnéales (36).

Nous retrouvons également un taux d'association aux MICI de 4%, plus élevé que le taux de 1,3% dans l'étude AQUILES (48). Une méta-analyse met en évidence un risque de survenue plus important de MC que de RCH chez les patients atteints de psoriasis (RR de 2,53 et 1,71 respectivement) (58). La sévérité du psoriasis était souvent associée à une plus grande association dans une étude Danoise (59).

Nous nous sommes limités dans notre étude à ces trois pathologies, mais il a été démontré des liens physiopathologiques et épidémiologiques avec encore d'autres maladies, notamment les UAA (avec une association de 11,4% dans les SpA ankylosantes (47,60), entre 3,5 et 12,2% des patients suivis pour une MICI (30,54), également une association augmentée avec le psoriasis d'autant plus s'il s'agit d'une forme sévère (42)) ou l'hidradénite suppurée par exemple (61).

Notre étude est, à notre connaissance, une des seules études de grande envergure (plusieurs milliers de patients) qui a comparé les taux d'association croisés entre ces trois pathologies. C'est également une étude qui s'intéresse à la globalité des patients suivis pour une SpA, et pas seulement à un de ses sous-groupes. En effet, les études concernant les SpA axiales radiographiques et les RPso, semblent sur-représentées par rapport aux autres formes dans la littérature et distinguent encore souvent les deux phénotypes malgré les nouveaux critères de classifications de 2009 et 2011 qui permettent d'harmoniser la description de patients atteints de SpA (17,18).

Toutefois, elle présente quelques biais et différences dans sa réalisation à prendre en compte si nous voulons la comparer avec les résultats d'autres études.

Concernant le mode de détection des patients, nous avons décidé d'une recherche de mots-clés et non pas par les cotations CIM-10 car elles ne sont pas utilisées pour les consultations. Certains patients ont pu ne pas être détectés par ce système. En effet, même si notre liste de mots clés nous semble être exhaustive, il peut y avoir d'autres formulations dont nous n'avons pas connaissance, des fautes de frappe ou d'orthographe voire d'omission de la pathologie d'intérêt dans les courriers (cela concerne surtout les courriers de suivi). Bien que les patients sélectionnés à tort aient ensuite pu être exclus de l'étude par une revue systématique des extraits de courrier, il est possible que le diagnostic ait été réfuté ou modifié par la suite (par exemple un diagnostic initial de RPso, qui s'avère être une polyarthrite rhumatoïde après modification du tableau clinique) et que nous n'en ayons pas eu connaissance, puisque nous ne nous sommes appuyés que sur le premier courrier disponible.

Il existe un risque d'un manque de données important concernant la deuxième ou troisième pathologie détectée : a-t-elle été citée dans le courrier analysé ? Cela semble surtout s'appliquer aux courriers de suivi, où les antécédents ne sont pas systématiquement rappelés, plutôt qu'au premier courrier de consultation ou « diagnostique ».

Nous avons, dans notre population de patients, des cas « incidents » et dont la maladie a été diagnostiquée à la date ou dans les environs de la consultation d'intérêt, et des patients « prévalents », suivis avant 2008 au CHU, ou déjà suivis en externe (autre centre hospitalier, spécialiste libéral ou médecin traitant) et qui venaient pour leur première consultation sur le site. Le fait de ne garder que les patients ayant consulté à deux reprises nous a permis de limiter les patients consultant pour un avis ponctuel, ce qui peut être assez fréquent dans les centres de santé tertiaires comme le CHU de Lille.

Travailler sur les données d'un centre tertiaire provoque inévitablement un biais de sélection : nos patients ont probablement des pathologies plus sévères ou plus de comorbidités, nécessitant un suivi au CHU (les perfusions ou renouvellements de certaines biothérapies, par exemple, ne sont pas possibles en libéral), raison pour laquelle nous n'avons pas inclus les patients vus uniquement en hospitalisation complète ce qui serait un marqueur de gravité.

A contrario, les patients peuvent avoir été suivis en ville pour une pathologie moins évoluée (notamment le psoriasis, peut-être plus facile à suivre en cabinet si bénin, au contraire des MICI dont le suivi endoscopique peut nécessiter un centre spécialisé) mais le fait de rechercher les deuxièmes et troisièmes pathologies dans les courriers des autres spécialités a pu limiter ce biais. Cela peut expliquer, en partie, le nombre plus élevé de MICI dans notre étude (il existe aussi un gradient Nord-Sud et une densité de population élevée dans le Nord-Pas de Calais (1)) , alors que sa fréquence dans la population française est similaire à la SpA; et le nombre obtenu de patients suivis pour du psoriasis anormalement plus bas que les autres.

Concernant le design de l'étude, nous avons choisi de conduire une étude transversale car il n'est pas possible de conduire une étude longitudinale à partir de données d'un EDS hospitalier unique. Les âges de diagnostic et de suivis étant similaires et les pathologies étudiées étant fréquentes et n'altérant pas ou peu l'espérance de vie, le design transversal restait compatible avec l'objectif de notre étude. Toutefois la séquence temporelle reste impossible à affirmer entre les différentes pathologies, nous n'avons pas de données non plus concernant le suivi des patients. L'appariement avec le SNDS pourrait donc nous permettre, en couplant les données disponibles concernant le diagnostic et le suivi des patients, avec nos

données recueillies via la base de données du CHU, d'étudier l'incidence d'une deuxième ou troisième maladie inflammatoire dysimmunitaire chez nos patients.

La recherche informatisée nous a permis d'obtenir une bonne base de données pour pouvoir étudier les taux d'association entre les différentes pathologies, mais il a fallu fournir une analyse manuelle complémentaire pour pouvoir les exploiter. Le tri manuel a permis d'éliminer 27% des dossiers détectés à tort.

Nous avons initialement envisagé d'étudier les critères cliniques, biologiques et iconographiques fréquemment présents et recherchés dans ces maladies inflammatoires dysimmunitaires afin d'évaluer les facteurs de risques associés au développement d'une deuxième ou troisième maladie chez un patient déjà porteur d'une première. Malheureusement, la qualité des facteurs de risques que nous voulions étudier, recueillis selon la même méthode (informatiquement avec une recherche de mots clés), n'était pas satisfaisante étant donné le taux de faux positifs important (tournures de phrases complexes avec négations ou suspensions, antécédents familiaux plus ou moins éloignés ou sans rapport avec la pathologie d'intérêt) mais aussi des faux négatifs avec un risque de manque d'exhaustivité des mots clés (formulations différentes, variations orthographiques ou fautes de frappe).

L'autre limite est l'absence de standardisation de la collecte de ces données au diagnostic ou lors du suivi (il n'y a pas de questionnaire, de grille ...), qui sont citées dans le courrier de consultation ou d'hospitalisation à la discrétion du praticien qui rencontre le patient.

Avec le développement des systèmes d'intelligence artificielle, il sera peut-être bientôt possible de les utiliser afin d'affiner les résultats de nos recherches.

V. Conclusion

Notre étude a permis d'évaluer, au sein de la population suivie pour une maladie inflammatoire chronique en gastroentérologie, dermatologie et rhumatologie, au CHU de Lille entre 2008 et 2021, le taux d'association à une deuxième ou troisième maladie diagnostiquée cliniquement.

Cette forte association est intéressante puisqu'elle souligne l'intérêt d'un dépistage, minimalement clinique, chez les patients déjà suivis pour une de ces pathologies. Cela permettrait entre autres d'améliorer la prise en charge des patients et de leur proposer des thérapeutiques plus adaptées.

Cette étude a été faite sur la base de données médico-administratives du CHU de Lille, base de données de haut volume, avec l'aide d'une recherche informatisée. Les résultats de cette étude sont donc à comparer avec précaution aux données de la littérature du fait de la méthodologie originale utilisée.

Nous retiendrons que des améliorations sont nécessaires concernant l'algorithme de détection des patients, si nous voulons étudier à l'avenir par la même méthode les facteurs de risques prédisposants à une association de pathologies dysimmunitaires. L'évolution actuelle dans le domaine de l'intelligence artificielle pourrait permettre d'améliorer la recherche sur des hauts volumes de données comme c'est le cas ici.

Un appariement avec les données du SNDS, à plus haute échelle, permettrait également d'avoir des données plus précises et également d'évaluer l'évolution de l'association entre les pathologies dans le temps.

REFERENCES

1. Fakh O, Prati C, Wendling D, Verhoeven F. Differences in distribution by department of prevalence and incidence of spondyloarthritis and inflammatory bowel diseases declared to the French National Health Insurance and their evolution between 2008 and 2018. *Joint Bone Spine*. 1 mars 2022;89(2):105289.
2. Rat AC. Épidémiologie de la spondyloarthrite au xxie siècle. *Rev Rhum Monogr*. 1 sept 2014;81(4):225-9.
3. López-Medina C, Moltó A. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 1 avr 2018;32(2):241-53.
4. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*. 2011;377:2127-37.
5. Di Jiang C, Raine T. IBD considerations in spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 1 janv 2020;12:1759720X20939410.
6. Sieper J, Poddubny D. Axial spondyloarthritis. *The Lancet*. 1 juill 2017;390(10089):73-84.
7. Wendling D, Claudepierre P, Prati C, Dougados M. Spondyloarthritis: A concept or a disease? *Joint Bone Spine*. 1 déc 2015;82(6):387-9.
8. Costantino F, Talpin A, Said-Nahal R, Goldberg M, Henny J, Chiocchia G, et al. Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: results of the GAZEL cohort. *Ann Rheum Dis*. 1 avr 2015;74(4):689-93.
9. D. Taurog J, Chhabra A, A. Colbert R. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *The new england journal of medicine*. 30 juin 2016;374: 26.
10. Degboé Y, Ruysse-Witrand A. Rhumatisme psoriasique : pronostic et histoire naturelle. *Rev Rhum Monogr*. 1 sept 2020;87(4):267-72.
11. Lukas C. Épidémiologie du rhumatisme psoriasique. *Rev Rhum Monogr*. 1 sept 2020;87(4):245-8.
12. Gottlieb AB, Merola JF. Axial psoriatic arthritis: An update for dermatologists. *J Am Acad Dermatol*. 1 janv 2021;84(1):92-101.
13. García-Kutzbach A, Chacón-Súchite J, García-Ferrer H, Iraheta I. Reactive arthritis: update 2018. *Clin Rheumatol*. 1 avr 2018;37(4):869-74.
14. Karreman MC, Luime JJ, Hazes JMW, Weel AEAM. The Prevalence and Incidence of Axial and Peripheral Spondyloarthritis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 1 mai 2017;11(5):631-42.
15. Zimmermann P, Curtis N. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome – A challenging diagnosis not to be missed. *J Infect*. 5 juill 2016;72:S106-14.
16. Kemta Lekpa F, Claudepierre P. Spondyloarthrite, du diagnostic à la nosologie : critères et limites. *Rev Rhum Monogr*. 1 sept 2014;81(4):218-24.

17. Rudwaleit M, Heijde D van der, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 1 janv 2011;70(1):25-31.
18. Rudwaleit M, Heijde D van der, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 1 juin 2009;68(6):777-83.
19. Cazalis P. Atteinte axiale du rhumatisme psoriasique. *Rev Rhum*. 1 juin 2002;69(6):640-1.
20. Lopez-Medina C, Molto A, Sieper J, Duruöz T, Kiltz U, Elzorkany B, et al. Prévalence et distribution des manifestations périphériques musculosquelettiques chez les patients atteints de spondyloarthrite (en incluant le rhumatisme psoriasique) : résultats de l'étude transversale internationale ASAS-PerSpA. *Rev Rhum*. 1 déc 2020;87:A173.
21. Felice C, Leccese P, Scudeller L, Lubrano E, Cantini F, Castiglione F, et al. Red flags for appropriate referral to the gastroenterologist and the rheumatologist of patients with inflammatory bowel disease and spondyloarthritis. *Clin Exp Immunol*. avr 2019;196(1):123-38.
22. Wendling D. Is psoriatic arthritis doomed to disappear? *Joint Bone Spine*. 1 mars 2023;90(2):105477.
23. Le Berre C, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis. *The Lancet*. 12 août 2023;402(10401):571-84.
24. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *The Lancet*. 29 avr 2017;389(10080):1741-55.
25. Bancil AS, Sandall AM, Rossi M, Chassaing B, Lindsay JO, Whelan K. Food Additive Emulsifiers and Their Impact on Gut Microbiome, Permeability, and Inflammation: Mechanistic Insights in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 1 juin 2021;15(6):1068-79.
26. Dalibon P. Maladie de Crohn et rectocolite ulcéro-hémorragique, de grandes similitudes. *Actual Pharm*. 1 avr 2015;54(545):20-4.
27. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life*. 2019;12(2):113-22.
28. Najarian DJ, Gottlieb AB. Connections between psoriasis and Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol*. 1 juin 2003;48(6):805-24.
29. Gomollón F, Seoane-Mato D, Montoro MA, Juanola X, Trujillo-Martin E, Carrillo-Palau M, et al. Validation of screening criteria for spondyloarthritis in patients with inflammatory bowel disease in routine clinical practice. *Dig Liver Dis*. 1 juin 2022;54(6):755-62.
30. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology*. 1 oct 2021;161(4):1118-32.

31. Fauny M, D'Amico F, Bonovas S, Netter P, Danese S, Loeuille D, et al. Faecal Calprotectin for the Diagnosis of Bowel Inflammation in Patients With Rheumatological Diseases: A Systematic Review. *J Crohns Colitis*. 19 juin 2020;14(5):688-93.
32. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *The Lancet*. 3 avr 2021;397(10281):1301-15.
33. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 23 mars 2019;20(6):1475.
34. Hecquet S, Aubin F. Le psoriasis du rhumatisme psoriasique. *Rev Rhum Monogr*. 1 sept 2020;87(4):295-301.
35. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *The Lancet*. 21 juill 2007;370(9583):263-71.
36. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 15 févr 2009;61(2):233-9.
37. Becquart C, Levavasseur M, Molendi-Coste O, Wartelle J, Vanhoutte J, Dewas C, et al. Psoriasis et syndrome métabolique : un lien physiopathologique ? *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 juin 2014;141(6, Supplement 2):S84.
38. Oji V, Luger TA. The skin in psoriasis: assessment and challenges. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(5 Suppl 93):S14-19.
39. Thjodleifsson B, Geirsson AJ, Björnsson S, Bjarnason I. A common genetic background for inflammatory bowel disease and ankylosing spondylitis: a genealogic study in Iceland. *Arthritis Rheum*. août 2007;56(8):2633-9.
40. Fragoulis GE, Liava C, Daoussis D, Akriviadis E, Garyfallos A, Dimitroulas T. Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies: From pathogenesis to treatment. *World J Gastroenterol*. 14 mai 2019;25(18):2162-76.
41. Castagné B, Viprey M, Caillet-Pascal P, Belhassen M, Desjeux G, Bailly S, et al. Algorithmes d'identification des rhumatismes inflammatoires chroniques et du psoriasis dans les bases médico-administratives : revue de la littérature. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique*. 1 août 2021;69(4):225-33.
42. Egeberg A, Khalid U, Gislason GH, Mallbris L, Skov L, Hansen PR. Association of Psoriatic Disease With Uveitis: A Danish Nationwide Cohort Study. *JAMA Dermatol*. 1 nov 2015;151(11):1200-5.
43. Śliwczyński A, Raciborski F, Kłak A, Brzozowska M, Czeleko T, Kwiatkowska B, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis in Poland and costs generated by AS patients in the public healthcare system. *Rheumatol Int*. 1 août 2015;35(8):1361-7.
44. Ajrouche A, Estellat C, Lopez-Medina C, Molto A, Ruysen-Witrand A, Claudepierre P, et al. Appariement probabiliste au système national des données de santé (SNDS) d'une cohorte de patients ayant des symptômes évocateurs d'une spondyloarthrite axiale récente, la cohorte DESIR. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique*. 1 mai 2022;70:S68.
45. Lesage FX. Statistiques en médecine et santé au travail : présentation du logiciel R. *Arch Mal Prof Environ*. 1 sept 2013;74(4):397-401.

46. Richette P, Tubach F, Breban M, Viguier M, Bachelez H, Bardin T, et al. Psoriasis and phenotype of patients with early inflammatory back pain. *Ann Rheum Dis.* 1 avr 2013;72(4):566-71.
47. Stolwijk C, Essers I, van Tubergen A, Boonen A, Bazelier MT, De Bruin ML, et al. The epidemiology of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: a population-based matched cohort study. *Ann Rheum Dis.* juill 2015;74(7):1373-8.
48. Marín-Jiménez I, García V, Chaparro M, López P, Moral I, Zarco P, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease in patients with spondyloarthritis and psoriasis. The AQUILES study. *J Crohns Colitis.* 1 févr 2014;8:S319-20.
49. Kopylov U, Starr M, Watts C, Dionne S, Girardin M, Seidman EG. Detection of Crohn Disease in Patients with Spondyloarthropathy: The SpACE Capsule Study. *J Rheumatol.* avr 2018;45(4):498-505.
50. Praet LV, Bosch FEV den, Jacques P, Carron P, Jans L, Colman R, et al. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. *Ann Rheum Dis.* 1 mars 2013;72(3):414-7.
51. Kim M, Choi KH, Hwang SW, Lee YB, Park HJ, Bae JM. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of inflammatory skin diseases: A population-based cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol.* 1 janv 2017;76(1):40-8.
52. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The Clustering of Other Chronic Inflammatory Diseases in Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study. *Gastroenterology.* 1 sept 2005;129(3):827-36.
53. Rios Rodriguez V, Sonnenberg E, Proft F, Protopopov M, Schumann M, Kredel LI, et al. Presence of spondyloarthritis associated to higher disease activity and HLA-B27 positivity in patients with early Crohn's disease: Clinical and MRI results from a prospective inception cohort. *Joint Bone Spine.* 1 oct 2022;89(5):105367.
54. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Manz M, Prinz-Vavricka M, et al. S1211 Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease: Frequency and Associated Risk Factors in the Nationwide Swiss IBD Cohort Study (SIBDCS). *Gastroenterology.* 1 mai 2010;138(5, Supplement 1):S-205.
55. Marín-Jiménez I, Gómez F, Gisbert JP, Pérez-Calle JL, Luján M, Gordillo J, et al. P626 Prevalence of different immune mediated inflammatory diseases in patients with inflammatory bowel disease. AQUILES study. *J Crohns Colitis.* 1 févr 2013;7:S262.
56. Van Praet L, Jans L, Carron P, Jacques P, Glorieus E, Colman R, et al. Degree of bone marrow oedema in sacroiliac joints of patients with axial spondyloarthritis is linked to gut inflammation and male sex: results from the GIANT cohort. *Ann Rheum Dis.* juin 2014;73(6):1186-9.
57. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol.* janv 2019;80(1):251-265.e19.
58. Fu Y, Lee CH, Chi CC. Association of Psoriasis With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 1 déc 2018;154(12):1417-23.

59. Egeberg A, Mallbris L, Warren RB, Bachelez H, Gislasen GH, Hansen PR, et al. Association between psoriasis and inflammatory bowel disease: a Danish nationwide cohort study. *Br J Dermatol*. 1 sept 2016;175(3):487-92.
60. Wendling D, Prati C, Demattei C, Miceli-Richard C, Daures JP, Dougados M. Impact of uveitis on the phenotype of patients with recent inflammatory back pain: Data from a prospective multicenter French cohort. *Arthritis Care Res*. 2012;64(7):1089-93.
61. McCarthy S, Barrett M, Kirthi S, Pellanda P, Vlckova K, Tobin AM, et al. Altered Skin and Gut Microbiome in Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol*. 1 févr 2022;142(2):459-468.e15.

AUTEURE : Nom : ROBIN

Prénom : Eugénie

Date de soutenance : 15 septembre 2023

Titre de la thèse : Évaluation, chez les patients présentant une maladie inflammatoire dysimmunitaire (spondyloarthrite, psoriasis ou maladies inflammatoires chroniques de l'intestin) au CHU de Lille, de la fréquence d'association à une deuxième ou troisième maladie inflammatoire dysimmunitaire.

Thèse - Médecine - Lille « 2023 »

Cadre de classement : Rhumatologie

DES + FST/option : Rhumatologie

Mots-clés : Spondyloarthrite, SpA, MICI, Crohn, RCH, psoriasis, maladie inflammatoire dysimmunitaire, association, épidémiologie

Résumé :

Contexte : La spondyloarthrite (SpA), les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et le psoriasis sont des maladies inflammatoires dysimmunitaires qui partagent des similitudes et qui sont souvent retrouvées chez de mêmes patients. Il a été évoqué des causes génétiques, immunologiques, et infectieuses. Notre étude a pour objectif d'évaluer la fréquence d'association entre ces trois pathologies à grande échelle.

Méthode : Nous avons mené une étude descriptive, transversale et monocentrique portant sur les patients ayant présenté une de ces trois pathologies dans les services de consultation ou d'HDJ de rhumatologie, gastroentérologie et dermatologie du CHU de Lille, entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2021. Les données ont été recueillies par la recherche de mots-clés spécifiques dans les courriers disponibles dans la base de données médico-administrative du CHU. Le premier courrier détecté pour chaque patient était alors analysé pour rechercher l'association d'une, deux ou des trois pathologies. Nous avons également décrit le phénotype de SpA présenté par les patients.

Résultats : 6686 patients ont été inclus : 1951 présentaient une SpA, 3444 une MICI et 1932 un psoriasis. 9% des patients inclus (soit 29% des SpA et 25% des psoriasis et 7% des MICI) avaient > 1 pathologie ; ils étaient significativement plus âgés et venaient dans 73% des cas d'une unité de rhumatologie ($p < 0,001$), il n'y avait pas de différence détectée par rapport au sexe du patient ($p=0,75$). A noter, 27% des patients qui avaient été détectés par les mots clés ne présentaient pas le diagnostic après relecture et n'avaient donc pas été inclus dans l'analyse.

Conclusion : Les patients suivis pour une maladie dysimmunitaire ont plus de risque d'en développer une deuxième ou troisième que la population générale. Ils semblent avoir plus de risque de présenter une association de pathologies s'ils sont suivis pour une SpA ou un psoriasis plutôt qu'une MICI, ou s'ils sont suivis dans une unité de rhumatologie hospitalière. L'utilisation des bases de données médico-administratives est un atout intéressant pour évaluer l'épidémiologie, le diagnostic et la prise en charge d'un gros volume de patients mais comporte encore quelques limites, qui pourraient être améliorées, par la suite, avec le développement de systèmes d'intelligence artificielle.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur René-Marc FLIPO

Assesseurs : Madame le Professeur Delphine STAUMONT, Madame le Docteur Maria NACHURY, Madame le Docteur Amélie BRUANDET

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jean-Guillaume LETAROUILLY