

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2018

N° 2018-147

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(RHUMATOLOGIE)

par

Alexia MICHAUT

née le 20/05/1989 à Auxerre

Présentée et soutenue publiquement le 16/10/2018

Tolérance des biothérapies chez les patients de 75 ans et plus porteurs d'une polyarthrite rhumatoïde : cohorte rétrospective.

Président : Monsieur le Professeur Benoit LE GOFF

Directeur de thèse : Dr Grégoire CORMIER

Composition du jury :

Président du jury :

Monsieur le Professeur Benoit Le Goff

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Grégoire Cormier

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Yves Maugars
Madame la Professeur Laure De Decker
Monsieur le Docteur Jean-Marie Berthelot
Madame le Docteur Emmanuelle Dernis

Remerciements :

À Monsieur le Docteur Grégoire Cormier.

Tout d'abord, merci de m'avoir proposé ce sujet ainsi que pour la relecture, les modifications et les différentes remarques qui ont permis de construire cette thèse. Un grand merci également pour la confiance que tu m'accordes en me proposant le poste d'assistante dans ton service et pour tout l'investissement de l'équipe pour créer celui-ci.

À Monsieur le Professeur Le Goff.

Merci pour ta pédagogie et l'encadrement de mon mémoire de DES. Merci pour ton enthousiasme et l'intérêt que tu portes à notre travail. Merci pour ta patience et tout ce que tu apportes au service rendant l'internat de rhumatologie à Nantes exceptionnel.

À Monsieur le Professeur Maugars.

Merci pour votre encadrement et pour tout ce que vous m'avez enseigné au cours de ces 4 années d'internat.

À Monsieur le Docteur Berthelot.

Merci pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises entre deux couloirs, merci pour l'enthousiasme que vous apportez à toute la médecine et à vos nouvelles idées.

À madame le Professeur De Decker

Merci d'avoir accepté de faire partie du jury et de l'intérêt que vous portez à ce sujet.

À tous les médecins du CHU de Nantes, le Dr Guillot, le Dr Glemarec, merci pour leurs enseignements quotidiens. Je remercie également les chefs de cliniques à savoir Marguerite Chemel, Mélanie Gahier, Aurélie Najm et Géraldine Bart pour leur disponibilité. Un grand merci également à toute l'équipe soignante du service de rhumatologie indispensable à son bon fonctionnement. Merci aux secrétaires d'hospitalisations et de consultations en particulier Sabrina.

À toute l'équipe de La Roche sur Yon que j'affectionne particulièrement pour leur dynamisme, compétence et bonne humeur. Merci au Dr Varin pour sa pédagogie et son dynamisme, merci au Docteur Caulier pour sa bonne humeur et son savoir qui dépasse la médecine, merci au Docteur André (le choucho des infirmières du Mans) pour ses compétences immunologiques et ses blagues, merci au Dr Cozic avec qui je n'ai que trop peu travaillé mais dont j'ai apprécié sa gentillesse et son professionnalisme. Je

remercie également le Dr Tanguy à qui je souhaite une bonne retraite. Un grand merci à toute l'équipe soignante, les infirmières, aides-soignantes, ASH et kiné de l'équipe de La Roche, ainsi que les supers secrétaires. Et encore merci de m'accueillir chaleureusement.

À Madame Lucie Planche.

Merci pour la réalisation des statistiques sans qui je n'aurai pu finaliser cette thèse.

Aux médecins du Mans et de Rennes. Je remercie en particulier le Dr Dernis pour m'avoir aidé au recueil des données et d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci au Dr Coiffier de Rennes pour m'avoir accueilli dans son bureau afin de réaliser mes recherches et mon recueil en toute tranquillité.

Aux Docteur Direz, Docteur Piot, Docteur Haettich, Docteur Denis et au Docteur Chatelais et Docteur Azzi pour tous leurs enseignements et encadrements au cours du semestre passé au Mans qui fut très formateur. Un grand merci à toutes les infirmières du Mans, à Sabrina et Béatrice mes secrétaires préférées.

À tous mes co-internes avec qui j'ai eu plaisir de travailler : Diane Sella, Solène Trémoureux, Clément Deltombe, Antoine Asquier, Marie Le Noach, Hélène Leclerc, Christophe Masset, Paul Arnolfo, Pauline Colombey, Antoine Colombey, Fanny Busquet, Laurie Charret, Olivier Méland, Amélie Dos Santos, Guillaume Bonnard, Romain Lamberet, Antoine Enfrein, Romain Brier, Camille Bouvrais, Mathilde Letzelter, Chrystel Boudet, Pauline Preuss, Julien Herman, Adrien Le Pluard, Pierre Buchelin, Benoit Metayer.

À ma maman et ma sœur qui ont patiemment corrigé les fautes d'orthographe sans comprendre le charabia médical.

À Vincent pour m'avoir supporté pendant tout ce temps passé derrière mon ordinateur et pour lui avoir écourté ses vacances.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES TABLEAUX ET GRAPHIQUES.....	7
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	8
I. <u>INTRODUCTION</u>	11
II. <u>LES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE</u>	12
1. <u>Les sujets âgés porteurs d'une polyarthrite rhumatoïde</u>	12
a. <u>Définition du sujet âgé</u>	
- <u>Définition</u>	
- <u>Notion de vulnérabilité/fragilité</u>	
- <u>Notion d'immuno-sénescence</u>	
- <u>Prise en compte de l'âge physiologique</u>	
b. <u>Caractéristiques de la polyarthrite du sujet âgé</u>	
- <u>La polyarthrite rhumatoïde du sujet âgé</u>	
- <u>Le patient vieillissant avec sa polyarthrite rhumatoïde</u>	
c. <u>Caractéristiques de la prise en charge des polyarthrites rhumatoïdes chez les sujets âgés</u>	
d. <u>Les enjeux de cette population</u>	
2. <u>L'efficacité des biothérapies chez les sujets âgés</u>	21
a. <u>Les anti-tumor necrosis factor alpha (anti-TNF-alpha)</u>	
b. <u>Les autres biothérapies</u>	
3. <u>La tolérance des biothérapies</u>	24
a. <u>La tolérance des biothérapies chez les sujets âgés</u>	
b. <u>Les complications des biothérapies</u>	
- <u>Risques infectieux</u>	
- <u>Risques néoplasiques</u>	
- <u>Risques cardio-vasculaires</u>	

	- <u>Risques de mortalité</u>	
	c. <u>Notion “d’effets indésirables graves”</u>	
	d. <u>Les facteurs associés</u>	
	- <u>La corticothérapie</u>	
	- <u>Les cDMARDS dont le Méthotrexate</u>	
	- <u>La sévérité de la maladie</u>	
	4. <u>Quelle prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde proposer aux patients âgés ?</u>	37
III.	<u>COHORTE RÉTROSPECTIVE</u>	38
	1. <u>Substratum</u>	38
	2. <u>Objectifs</u>	38
	a. <u>Objectif principal</u>	
	b. <u>Objectifs secondaires</u>	
	3. <u>Méthode</u>	39
	a. <u>Design de l’étude</u>	
	b. <u>Analyses statistiques</u>	
	4. <u>Résultats</u>	40
	a. <u>Description de la population générale</u>	
	b. <u>Caractéristiques de la population</u>	
	c. <u>Critère de jugement principal : survenue d’un évènement grave de santé</u>	
	d. <u>Critères de jugement secondaires</u>	
IV.	<u>DISCUSSION</u>	51
V.	<u>CONCLUSION</u>	60
VI.	<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	61
VII.	<u>SERMENT D’HIPPOCRATE</u>	69
VIII.	<u>SIGNATURES</u>	70

TABLE DES TABLEAUX ET GRAPHIQUES

Figure 1.....

Flow chart : population d'étude.

Tableau 1.....

Caractéristiques initiales de la population d'étude.

Tableau 2.....

Analyse univariée de la survenue d'un évènement indésirable grave de santé et de chacun de ses composants entre les 2 groupes d'âges.

Tableau 3.....

Analyse multivariée de la survenue d'un évènement indésirable grave et de chacun de ses composants entre les 2 groupes d'âges.

Tableau 4.....

Facteurs associés à la survenue d'un évènement indésirable grave.

Tableau 5.....

Survenue d'évènements indésirables non graves.

Graphique 1.....

Répartition des différents types d'infections sévères.

Graphique 2.....

Répartition des différents types d'infections peu sévères.

Courbe 1.....

Évolution du DAS-28 au cours des visites.

Courbe 2.....

Évolution des doses de corticoïdes au cours des visites.

Graphique 3.....

Comorbidités des patients.

Graphique 4.....

Causes d'arrêt de la première biothérapie.

Graphique 5.....

Causes d'arrêt définitif des biothérapies.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

%p-a : pour 100 patients-années
%_op-a : pour 1000 patients-années
ABROAD étude : ABatacept Research Outcomes as a First-line Biological Agent in the Real World study
ACR : American College of Rheumatology
adjHR : adjusted Hazard ratio
AIR/PR registre : Auto-Immunité et Rituximab dans la PR
Anti-CCP : anticorps anti-peptides cycliques citrullines
Anti-TNF- α : Anti-tumor necrosis factor-alpha
ARTIS registre : Anti-TNF therapy in the national RA cohort
AVC : accident vasculaire cerebral
AVK: anti-vitamine K
BARFOT étude : Better Anti-rheumatic Farmacotherapy
BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive
BSBR cohorte : British Society for Rheumatoid Biologics Register
CDAI : Clinical Disease Activity Index
CH : Centre Hospitalier U : universitaire/D : Départemental
CHA2DS2-VASc : Le score CHA2DS2-VASc permet d'estimer le risque d'embolie artérielle lors d'une fibrillation auriculaire sans maladie valvulaire mitrale.
CI : intervalle de confiance
CIM : Classification Internationale des Maladies cotation
CORRONA registre: Consortium of Rheumatology Researchers of North America
CRP : Protéine C-réactive
CTC : Corticoïdes ou glucocorticoïdes
DANBIO registre : Danish nationwide clinical register for patients with rheumatoid arthritis
DAS-28 : 28-joint Disease Activity Score
DMARDs : Disease-modifying antirheumatic drugs, cDMARDs : conventional-disease-modifying antirheumatic drugs, bDMARDs : biological-disease-modifying antirheumatic drugs.
DREAM : Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring
EULAR : European League Against Rheumatism
EORA : Early-Onset Rheumatoid Arthritis
ERA : Early Rheumatoid Arthritis
ESPOIR : Etude et Suivi des Polyarthrites Indifférentiées Récentes (cohorte)
FR : facteurs rhumatoïdes
HAQ : Health Assessment Questionnaire
HR : hazard ratio
IORA : Intermediate-Onset Rheumatoid Arthritis
Leiden EAC : Leiden Early Arthritis Clinic
LORA : Late-Onset Rheumatoid Arthritis
LRA : Late Rheumatoid Arthritis
MEDICARE : système d'assurance-santé géré par le gouvernement fédéral des États-Unis au bénéfice des personnes de plus de 65 ans ou répondant à certains critères
mTSS score : Mediaal Tibiaal Stress Syndroom Score
MTX : Méthotrexate
OR : odd ratio

ORA registre: Oencia and Rheumatoid Arthritis
PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information
PR : Polyarthrite rhumatoïde
PPR : Pseudo-polyarthrite rhizomélique
RR : risque relatif
RS3PE : remittive symmetrical seronegative synovitis with pitting edema
SABER cohorte : Safety Assessment of Biologic thERapy
SCQMRA : Swiss Clinical Quality Management program for RA
sd : standard déviation = écart-type
SHARP VDJ : Scharp modifié par Van Der Heijde
SIR : Standardized Incidence Ratio, il s'agit du rapport entre le nombre d'évènements observés divisé par le nombre d'évènements attendus dans une population de même structure d'âge et de sexe. Un SIR égal à 1 signifie un risque similaire dans les 2 populations et un SIR>1 signifie un risque accru.
VS : vitesse de sédimentation (marqueur biologique d'inflammation)
YORA : Young-Onset Rheumatoid Arthritis

I. INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une des maladies inflammatoires les plus rencontrées en rhumatologie. Elle touche de plus en plus de monde et notamment les patients âgés du fait du vieillissement de la population. Les différents traitements sont également de plus en plus nombreux depuis les années 90 avec l'avènement des biothérapies. De nombreuses études d'efficacité et tolérance sont réalisées, mais la plupart d'entre elles sont réalisées sur des patients sélectionnés avec peu de comorbidités et d'âge moyen. Ainsi, les patients « âgés » et « très âgés » sont rarement inclus dans les études pré-cliniques, il y a donc peu de recul sur cette population et la tolérance des biothérapies n'est pas évaluée spécifiquement dans les essais cliniques chez ces derniers.

Lorsque l'on s'intéresse aux différentes études de tolérance des biothérapies, nous retrouvons des études concernant spécifiquement les patients âgés, à savoir ceux de 65 ans et plus. Ces traitements semblent relativement bien tolérés avec toutefois une mise en garde quant aux risques infectieux qui sont retrouvés de façon variable selon les études.

Le vieillissement de la population a fait rediscuter la définition du sujet âgé. Actuellement sont définis comme sujets « âgés » les patients de 65 ans et plus et les sujets « très âgés » de 75 ans et plus.

À notre connaissance, il n'y a pas d'études de tolérance des biothérapies concernant les patients « très âgés » de 75 ans et plus, or ces derniers reçoivent de plus en plus de traitements de ce type.

Ainsi, le but de notre étude était d'analyser la tolérance des biothérapies chez les patients de 75 ans et plus porteurs d'une PR.

Il s'agissait d'une étude de cohorte multicentrique rétrospective portant sur les patients définis comme « très âgés » de 75 ans et plus comparés aux patients dits « âgés » de 65 ans à 74 ans.

II. LES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

1. Les sujets âgés porteurs d'une polyarthrite rhumatoïde

a. Définition du sujet âgé

- Définition

Le processus de vieillissement est complexe et multifactoriel. Plusieurs facteurs sont impliqués à savoir les facteurs génétiques, l'altération du fonctionnement cellulaire ou des systèmes de protection contre l'oxydation et les modifications du métabolisme des protéines telle que la glycation non enzymatique. Le vieillissement s'accompagne d'une diminution des capacités fonctionnelles de l'organisme. Cette diminution des réserves fonctionnelles induit une réduction de la capacité de l'organisme à s'adapter aux situations d'agression et plusieurs systèmes de régulation des paramètres physiologiques s'avèrent moins efficaces chez le sujet âgé.

Le vieillissement correspond à l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme à partir de l'âge mûr. L'état de santé d'une personne âgée résulte habituellement des effets du vieillissement et des effets additifs de maladies passées.

La vieillesse connaît plusieurs définitions. L'OMS retient le critère d'âge de 65 ans et plus. Une définition sociale utilise l'âge de cessation d'activité professionnelle, ce qui revient à entrer dans la vieillesse à 55-65 ans. Pour le calcul des taux d'équipements et de services destinés aux personnes âgées, l'âge de 75 ans est pertinent. Enfin l'âge moyen constaté dans les institutions gériatriques est d'environ 85 ans. La perception de sa vieillesse ou de celle des autres est très variable et personnelle.

Il semble que la notion d'espérance de vie sans incapacité soit également importante. (1)

En 2030, environ 1 personne sur 4 habitant en Europe aura plus de 65 ans d'après le Projet européen de 2030 (2). Ainsi, le taux de rhumatismes inflammatoires dont la PR augmente proportionnellement au vieillissement de la population (3). En Angleterre, le coût annuel directement lié aux soins de santé en lien avec la PR est estimé à 780 million d'euros par an (4). Ce coût considérable est dû au fait que la PR soit une maladie complexe associant une augmentation de la prévalence des comorbidités sévères.

La plupart des études sont conduites sur des patients de plus ou moins 65 ans, mais il semble plus intéressant de définir le sujet « très âgé » au-delà de 75 ans. Concernant la PR, il

Il y a de plus en plus de patients qui ont une maladie ayant débuté plus jeune et qui vieillissent avec, mais il y a également de plus en plus de PR qui surviennent à un âge avancé.

- **Notion de vulnérabilité et fragilité**

Fried LP. (5) a proposé différents critères pour illustrer le concept de fragilité: la perte de poids >5%/an, la présence d'une fatigue subjective (sujet épuisé ou fatigué en permanence ou fréquemment), la prise en compte de l'activité physique (aucune activité ou moins de 1 à 2 marches/semaine), la vitesse de marche (difficultés à marcher 100 m) et la force de préhension « grip strength ». La présence d'au moins 3 critères définit la fragilité du patient. Ces patients sont plus à risque de chutes, de blessures, de pathologies aiguës comme les infections, d'hospitalisations, d'incapacités, de dépendances, d'institutionnalisations et à fortiori de décès. De plus, la fragilité est associée à la mortalité et ce indépendamment des comorbidités et du handicap des patients (6). La prudence et la surveillance de ces patients devrait donc être de rigueur.

Les conséquences du vieillissement sont très variables et regroupées en 3 groupes : le vieillissement réussi des patients en bonne santé avec des réserves fonctionnelles proches de celles de l'adulte (65 à 70 %), le vieillissement avec dépendance (5 %) et le vieillissement avec fragilité qui correspond au vieillissement physiologique avec une importante vulnérabilité sans pathologies définies (15 % à 65 ans et 30 % à 90 ans). Ce dernier groupe a la particularité de pouvoir basculer dans la dépendance au moindre problème intercurrent, il s'agit des patients à surveiller (7).

- **Notion d'immuno-sénescence**

L'immuno-sénescence correspond au vieillissement du système immunitaire décrit dans l'article de Boots A. (8). En effet, le vieillissement entraîne une modification du système immunitaire inné avec une réduction de la migration des cellules, de la phagocytose et de la capacité à détruire les microbes.

La réponse immunitaire adaptative humorale (impliquant les lymphocytes B) est globalement préservée chez les personnes âgées. En revanche, la réponse immunitaire à médiation cellulaire (impliquant les lymphocytes T) semble diminuée. La mise en jeu de certaines interleukines qui interviennent dans la coopération des cellules immunitaires est également modifiée avec l'avancée en âge : diminution de la production d'IL-2 et d'IL-4 et augmentation de l'IL-6. L'immunisation conférée par la vaccination n'est pas altérée chez les personnes âgées en bonne santé, même si les taux d'anticorps produits sont inférieurs à ceux observés chez des sujets plus jeunes. (1)

De même, dans l'article de Chalan P. (9) est décrit une augmentation des cytokines pro-inflammatoires, une augmentation de l'activité du système immunitaire inné (non spécifique) et une diminution de l'activité du système immunitaire adaptatif.

L'âge est le risque le plus important de développer des maladies inflammatoires chroniques. Le processus de vieillissement est un phénomène encore mal compris avec différents phénomènes de dommages cellulaires acquis comme des instabilités génomiques, une usure des télomères, des altérations épigénétiques et une perte de la protéostase entraînant des réponses de l'organisme compensatrices avec un dysfonctionnement mitochondrial et la senescence des cellules. L'intégrité du corps humain repose sur ces différents mécanismes et peut conduire à l'immuno-senescence (10). De plus, l'involution thymique entraîne une diminution de la production des cellules T naïves, une diminution du répertoire des cellules T-cell malgré une stimulation permanente des antigènes favorisant le développement d'altération cellulaires, l'augmentation de cellules oligoclonales, de cellules T CD4+ sénescence CD28 négatives. Ceci entraîne un environnement inflammatoire chronique avec une augmentation du taux de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α et l'IL-6. Cet environnement pro-inflammatoire favorise le développement de maladies immunitaires et augmente le risque notamment de développer une PR (11). Ainsi, il semble que l'accélération de l'immuno-senescence induite par la perte du CD28 des lymphocytes T CD4+ soit une cause du développement des maladies auto-inflammatoire et notamment la PR.

D'autre part, il est évident que l'âge et l'inflammation affecte le nombre et les fonctions des lymphocytes B, cependant il n'y a pas de preuve du rôle des lymphocytes B dans la pathogénie de la PR. De même, chez les patients porteurs d'une PR, le taux de cellules NK périphériques diminue ce qui pourrait jouer un rôle sur l'accélération de la senescence des patients du fait de leur rôle d'immuno-surveillance.

- **Prise en compte de l'âge physiologique**

À âge égal, l'altération d'une fonction donnée varie fortement d'un individu âgé à l'autre (vieillesse inter-individuel). La population âgée est ainsi caractérisée par une grande hétérogénéité avec une notion de vieillissement réussi, vieillissement usuel et vieillissement avec maladies. (1)

Les aptitudes fonctionnelles de l'être humain vieillissent à des vitesses variables. Tous les individus du même âge chronologique (âge numérique) n'ont pas les mêmes niveaux de capacité physiologique et donc la détermination de l'âge physiologique d'un individu permet d'obtenir une meilleure connaissance de son corps, de mettre en évidence ses faiblesses, de déterminer des objectifs personnels et de pouvoir réaliser des comparaisons pour un même individu à différents stades de son évolution. L'âge physiologique ou âge fonctionnel ou âge biologique reflète donc l'état physiologique ou fonctionnel exact de l'individu (12).

Comme spécifié dans l'étude de Lahaye C. (13), les études cliniques utilisent l'âge chronologique entre 60 et 65 ans pour définir le « sujet âgé » et plus de 75 ans le « sujet très âgé ». Cette définition est arbitraire et la définition de personnes âgées varie au fur et à mesure des siècles et des continents. « L'âge biologique » en intégrant le vieillissement des organes, les comorbidités et les limitations des fonctions pourrait être plus pertinent pour définir un patient gériatrique. Cependant, en absence de consensus pour calculer l'âge biologique, les tranches d'âges chronologiques reste l'outil utilisé en accord avec l'Organisation Mondiale de la Santé (14).

Pour la prise en charge des patients âgés ayant une PR, il semble donc plus adapté de s'intéresser à l'âge physiologique plutôt qu'à l'âge chronologique mais compte tenu de la difficulté à déterminer l'âge physiologique de chaque patient, l'âge numérique reste la référence. Il est cependant nécessaire de prendre en compte les fonctions globales et les comorbidités de chaque patient.

b. Caractéristiques de la polyarthrite du sujet âgé

La PR du sujet âgé EORA (Elderly-Onset Rheumatoid Arthritis) présente des caractéristiques, une sévérité, un pronostic et une prise en charge thérapeutique différente de la PR du sujet plus jeune (15). La PR du sujet âgé n'a pas toujours la présentation « classique » de la PR du sujet jeune. De plus, il semble y avoir une différence entre les PR anciennes qui vieillissent avec le patient et les PR survenant à un âge avancé. Il est probable qu'il s'agisse de 2 pathologies un peu différentes.

- La polyarthrite du sujet âgé

Selon l'enquête de Dubost JJ. (16) chez les sujets de plus de 80 ans, les rhumatismes inflammatoires les plus fréquents sont la PR soit 24 %, la pseudopolyarthrite rhizomélique et le RS3PE (synovites symétriques séronégatives résolutive avec oedèmes prenant le godet) sont estimés à 57 % des rhumatismes inflammatoires. L'âge moyen d'inclusion des patients porteurs d'une PR dans les cohortes varie de 48.9 ans pour la cohorte ESPOIR à 56.7 ans pour la cohorte BARFOT (17).

De façon générale, la PR du sujet âgé représente environ 10 à 33 % des PR selon les études avec des caractéristiques particulières. Le sex-ratio est plus équilibré, le début est souvent plus aigu, le syndrome inflammatoire est souvent plus marqué, les facteurs rhumatoïdes (FR) et les anticorps anti-peptides cycliques citrullines (anti-CCP) sont moins fréquemment positifs, le score d'activité de la maladie plus élevé, le HAQ initial plus élevé, le score radiographique initial plus élevé et il y a souvent une probabilité moindre d'obtenir une rémission d'autant plus chez les femmes ayant un DAS-28 initialement élevé.

Les caractéristiques des PR des sujets âgés : la PR à début tardif est usuellement nommée LORA pour « Late-Onset Rheumatoid Arthritis » soit polyarthrite à début tardif à partir de 60-

65 ans. Du fait du vieillissement de la population cette entité semble avoir un enjeu majeur aussi bien sur la qualité de vie, sur la prise en charge thérapeutique et sur la santé publique. Ainsi Krams T. (18) a tenté de déterminer le profil des PR chez les sujets âgés et leurs pronostics. A partir de la cohorte ESPOIR, sont différenciées les YORA (Young-Onset Rheumatoid Arthritis) PR à début précoce avant 45 ans, les IORA (Intermediate-Onset Rheumatoid Arthritis) PR à début intermédiaire entre 45 et 60 ans et les LORA PR à début tardif après 60 ans. Dans cette étude, le profil des LORA est marqué par un tableau plus sévère avec une activité SDAI plus importante à 32.15 [22.3-40] versus 29.4 [20.5-39.5] pour les IORA et 26.3 [20.6-35.8] pour les YORA. L'atteinte destructrice était plus fréquente en cas de LORA. Le score mTSS (van der Heijde-modified Sharp score) qui comptabilise les érosions était significativement plus important chez les LORA avec une moyenne à 6 [2-11], alors qu'il était à 4 [1-8] pour les IORA et 1 [0-4] pour les YORA. Enfin, le score d'incapacité fonctionnelle HAQ était plus élevé (donc moins bon) chez les LORA, évalué à 1.06 [0.50-1.63] versus 1 [0.50-1.50] pour les IORA et 0.875 [0.38-1.38] pour les YORA. De même, la proportion de PR diagnostiquées chez les patients > 60 ans est en constante augmentation avec 30 % des PR survenant après 60 ans selon Lahaye C. (13). Chez ces patients, les caractéristiques de la PR étaient un score DAS28 plus haut (19), une raideur matinale plus longue, un score radiographique de Ratingen plus haut, un syndrome inflammatoire plus important et plus de handicap.

Le profil immunologique des PR du sujet âgé : L'équipe de Boeters DM. (17) s'est intéressée au profil immunologique des PR selon l'âge à partir des cohortes ESPOIR (dont l'âge d'inclusion était de 18 à 70 ans), Leiden EAC (de 18 à 93 ans), BARFOT (de 18 à 93 ans), Umea (de 18 à 83 ans) et Lund (de 18 à 78 ans) soit 3321 patients. Dans cette étude, le profil immunitaire différait selon l'âge : après 50 ans, l'association entre PR et présence d'anti-CCP était significativement diminuée avec un OR à 0,96 [0,94-0,97] alors qu'avant 50 ans l'OR était à 1,01 [0,99-1,04]. En revanche, la caractéristique des anti-CCP ne différait pas selon l'âge, notamment leurs taux et leurs isotypes. De plus, cette étude retrouvait une association plus importante entre anti-CCP positifs et le sexe masculin chez les sujets âgés, un début plus brutal et des marqueurs d'inflammation (VS et CRP) plus importants chez les sujets âgés ainsi que plus d'articulations gonflées. De même, dans l'étude de Krams T. (18) les LORA avaient significativement moins de FR et d'anti-CCP. Les FR étaient présents chez 47 % des LORA, versus 50 % des IORA et 59 % des YORA. Ainsi, un début tardif de la PR semble associé à une fréquence moins importante d'anti-CCP ou de FR.

L'évolution des PR du sujet âgé : dans l'étude de Krams T. (18), le pronostic des LORA était moins bon avec significativement moins de rémission SDAI à 1 an (environ 10 %) par rapport au groupe YORA (environ 30 %). Les LORA avaient significativement plus de nouvelles érosions à 1 an et 3 ans d'évolution (environ 40 % à 1 an et 50 % à 3 ans) que les YORA (environ 20 % à 1 an et 30 % à 3 ans). Un score d'incapacité fonctionnelle bas HAQ < 0.5 était significativement plus fréquent pour les YORA (environ 60 % à 1 an, 65 % à 2 ans et 60 % à 3

ans), que pour les LORA (environ 50 % à 1 an, 60% à 2 ans et 58% à 3 ans). Dans l'étude ABROAD de Sekiguchi M. (20) qui incluait 148 patients \geq 65 ans et 129 patients $<$ 65 ans traités par *Abatacept*, la faible activité de la maladie était obtenue de la même façon dans les 2 groupes d'âges. En revanche, le taux de « rémission fonctionnelle » défini comme un HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index) \leq 0,5 était significativement plus bas chez les sujets âgés soit 40,9 % versus 61 % chez les sujets jeunes. De plus le score DAS28-CRP et les anti-CCP positifs étaient corrélés à une meilleure rémission clinique chez les sujets âgés.

L'adaptation thérapeutique des PR du sujet âgé : il semble que la modification thérapeutique soit moins fréquente chez les LORA selon Krams T. (18). En effet, le maintien thérapeutique du premier DMARD instauré à 3 ans était significativement plus important chez ces patients (51,1%) par rapports aux YORA (34,9 %) ou IORA (47,6 %). Cependant à 1 an, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes avec 64,5% de survie du premier DMARD pour les LORA, 63,6% pour les YORA et 68,3% pour les IORA.

Ainsi, il semble que les patients ayant une PR à début tardif reçoivent un traitement moins agressif et moins suivi alors que la rémission semble plus difficile à obtenir et que l'atteinte structurale est plus sévère.

- **Le patient vieillissant avec sa polyarthrite**

L'enjeu des patients vieillissant avec leur PR est de prendre en charge les comorbidités qui apparaissent progressivement et de limiter le handicap. Le traitement des PR des sujets vieillissants requière une vigilance particulière non seulement du fait de l'altération des mécanismes de défense et de l'apparition d'une fragilité mais également du fait des comorbidités croissantes avec l'âge. Ces dernières peuvent augmenter le risque de complications et notamment d'infections (21). Il est donc nécessaire d'identifier les patients vulnérables et les facteurs de risques de complications chez ces patients.

c. **Caractéristiques de la prise en charge des polyarthrites rhumatoïdes chez les sujets âgés**

La prise en charge de la PR du sujet âgé semble différente de celle du sujet plus jeune (22).

Concernant les cDMARDs, dans le registre américain CORRONA (22), les patients $>$ 60 ans avaient significativement moins souvent du *Méthotrexate* (MTX) (soit 59.6 % des patients versus 63.9 % entre 40 et 61 ans). Les patients $>$ 60 ans avaient également de plus faible posologie de MTX (soit 11.7 mg versus 13.5 mg chez les sujets plus jeunes). Ils avaient significativement moins d'associations de traitements (soit 30.9 % versus 40.5 % chez les sujets plus jeunes), ils avaient moins souvent des biothérapies (soit 25.0 % versus 33.1 % pour les plus jeunes) mais avaient plus souvent des CTC (soit 41.0 % versus 37.64 % chez les patients de 40 à 60 ans). Selon la cohorte CRANE (23), la majorité des patients âgés ne

pouvaient recevoir la dose de MTX maximale du fait d'insuffisance rénale ou d'effets indésirables doses-cumulées du MTX. La dose moyenne de MTX dans cette étude était de 8.9 mg/semaine (0.17 mg/kg/semaine pour un poids moyen de 74.6 kg).

Concernant les biothérapies, dans l'étude rétrospective de Morsley K. (24), les patients âgés > 65 ans étaient moins susceptibles d'être mis sous biothérapies que les patients plus jeunes. Sur les 856 patients porteurs d'une PR d'un centre hospitalier du Royaume Uni, 22,8 % étaient sous biothérapies. Selon l'âge, 27,2 % des patients < 65 ans étaient sous biothérapies versus 15,0 % des ≥ 65 ans. L'*Étanercept* était le traitement le plus souvent prescrit dans la population générale suivi du *Rituximab*. Cependant chez les patients ≥ 65 ans, le *Rituximab* était le traitement le plus prescrit soit 32,7 %. Après ajustement sur différentes variables (sexes, nombre d'hospitalisations ou de consultations), un lien était mis en évidence entre la prescription de biothérapies et l'âge du patient avec OR de 0,94 [0,89-0,99] pour les patients ≥ 65 ans. Dans la cohorte de Nijmegen étudiée par Radovits B. (25) il y avait 1085 patients dont 487 ayant une indication à la mise sous *anti-TNF-α*. Les patients > 68 ans (âge de référence de l'étude) avaient une probabilité de mise sous *anti-TNF-α* moindre que les plus jeunes. Ils avaient 3 fois moins de chance d'être mis sous *anti-TNF-α* que les sujets < 49 ans avec HR à 2.7 [1.64-4.35] versus HR à 2.3 [1.43-3.71] chez les sujets de 49 à 59 ans et HR à 1.8 [1.14-2.81] chez les sujets de 59 à 68 ans. Dans le registre ORA (26), 1017 patients étaient traités par *Abatacept* dont 103 âgés ≥ 75 ans et 215 âgés entre 65 et 74 ans. Les patients plus âgés avaient une durée d'évolution de la maladie plus longue avec une activité plus importante mais recevaient paradoxalement moins de biothérapies ou de combinaisons cDMARDs-bDMARDs. L'augmentation de l'âge des patients était associée à une augmentation significative du taux d'arrêt de la biothérapie pour effets indésirables soit 7,8 % pour les patients < 50 ans, 14,6 % pour les patients de 50-64 ans, 21,7% pour les patients de 65-74 ans et 20,3 % pour les ≥ 75 ans. De même dans la cohorte prospective suisse de PR récentes de Mueller RB. (23) les mêmes observations étaient faites. L'utilisation des biothérapies était de 6.6 % chez les sujets âgés versus 14.1 % chez les sujets plus jeunes.

Concernant les hospitalisations et les admissions aux urgences, dans l'étude de Morsley K. (24), il n'y avait pas de différence significative entre les patients ≥ 65 ans sous biothérapies et ceux qui ne l'étaient pas. Par exemple, les hospitalisations des patients sous biothérapies étaient de 0,27/patient-année versus 0,29/patient-année chez les patients n'ayant pas de biothérapies. En revanche, la prise en charge orthopédique était significativement plus fréquente chez les patients âgés sans biothérapie soit 3,21/patient-année versus 1,89/patient-année pour les patients sous biothérapies. Après ajustement sur les différentes variables (sexe et âge) une association entre biothérapies et admissions en orthopédie ou rhumatologie était retrouvée.

Concernant les CTC, dans l'étude de Morsley K. (24), les patients sous CTC avaient significativement plus d'hospitalisations, plus d'admissions aux urgences, plus de rendez-

vous médicaux. Par exemple 33,3 % des patients sous CTC étaient hospitalisés au moins une fois dans l'année, versus 16,7 % des patients sans CTC. Pour comprendre un peu mieux l'introduction des biothérapies chez les patients âgés, un ajustement a été réalisé sur les caractéristiques de la population. Ainsi, la mise sous CTC chez les patients ≥ 65 ans était corrélée à l'âge du patient, le nombre d'hospitalisations et le nombre de consultations en rhumatologie avec respectivement OR à 1,38 [1,17-1,63]; 1,72 [1,02-2,89] et 1,05 [1,00-1,10]. De même dans la cohorte suisse de Mueller RB. (23), l'utilisation des CTC était de 68 % chez les sujets âgés versus 25 % chez les plus jeunes.

La stratégie de « treat-to-target » est souvent moins respectée avec des traitements moins agressifs par rapport aux sujets plus jeunes (27). L'association des biothérapies aux cDMARDs ainsi que l'optimisation des traitements sont souvent moins réalisées, en revanche l'utilisation des CTC et des AINS est plus fréquente. Ce type de stratégie semble efficace pour soulager les douleurs mais est associée à des risques plus importants de complications sur le long terme (28). De même, selon Mueller RB. (23), il semble que l'objectif de faible activité de la maladie, de rémission structurelle et amélioration fonctionnelle devrait être recherché même chez les patients âgés. Dans cette étude la stratégie de « treat-to-target » était possible chez 83.4 % des 151 patients âgés à 24 semaines et 75.5 % à 52 semaines. De plus, 32.4 % des patients recevaient toujours des bDMARDs à la semaine 52. Dans l'étude observationnelle prospective de Sugihara T. (29), la non réponse selon les critères EULAR à 12 semaines et l'absence de faible activité de la maladie à 24 semaines étaient toutes deux associées à une progression de la destruction articulaire à 1 an chez les patients ayant une PR à début tardif recevant un traitement spécifique. Même si des études précédentes montrent clairement que la PR du sujet âgé est une maladie progressive identique à celle des sujets jeunes, l'avancé en âge de ces patients est un facteur déterminant dans la prise en charge moins intensive de ces patients en pratique quotidienne.

Ainsi, la plupart des études ne prennent pas en compte les comorbidités des patients. Il semble que les patients mis sous CTC ou sous biothérapies soient des patients qui sont plus souvent hospitalisés et en consultations. Il est donc difficile de savoir si les patients sont moins traités du fait de comorbidités plus importantes ou bien du fait de l'âge avancé de ces derniers. Dans certaines études, il n'est pas pris en compte la sévérité de la PR ni même le contrôle de la maladie ou la durée de la maladie. Ainsi, même si le constat est que les patients âgés sont moins traités et de façon moins intensive, la stratégie de « treat to target » semble adaptée à ces patients et l'objectif de la dose et durée minimale de CTC devrait être une priorité chez eux. Ceci passe notamment par l'augmentation des doses de cDMARDs, les associations thérapeutiques et les biothérapies.

d. Les enjeux de cette population

Du fait du vieillissement de la population, l'entité LORA semble avoir un enjeu majeur aussi bien sur la qualité de vie, que sur la prise en charge thérapeutique et la santé publique.

Dans l'article de Sugihara T. (29), la PR du sujet âgé était définie à partir de 60 ans. Étonnement, dans une étude épidémiologique de Doran MF. (30), il y avait une diminution des PR des sujets âgés entre 1955 et 1994, mais l'incidence des PR survenant après 64 ans augmentait entre 1980 et 2000 selon Kaipiainen-Seppanen O. (31). Selon Mueller RB. (23), l'âge de diagnostic de la PR suivait une distribution gaussienne avec un pic unique entre 50 et 60 ans. L'incidence des PR diagnostiquées après 60 ans était de 38.2% des 592 patients suivis. Du fait de l'augmentation de l'espérance de vie dans la population générale, le nombre de PR diagnostiquées chez les sujets âgés a donc nettement augmenté ces dernières années.

Du fait de la conséquence du vieillissement de la population, nous venons à suivre et traiter des patients ayant des PR anciennes (8). Il n'y a pas de recommandations sur la prise en charge des PR chez les patients âgés. Les données suggèrent cependant que ces derniers sont souvent sous-traités malgré les cDMARDs et les biothérapies efficaces et bien tolérées. La décision thérapeutique devrait, en plus de la pathologie, prendre en compte la fragilité et les comorbidités de ces patients âgés, tout en gardant pour objectif la rémission de la maladie. De plus, il semble que la durée d'évolution de la maladie > 10 ans quel que soit l'âge du début soit associée à un indice d'incapacité fonctionnelle HAQ plus important > 1 (32).

Ainsi, les patients âgés ont une augmentation du nombre de comorbidités, une augmentation de traitements concomitants, une compliance parfois altérée, un risque accru d'erreur dans la prise médicamenteuse, une pharmacodynamie des traitements parfois modifiée et un risque d'effets indésirables augmenté (15).

2. L'efficacité des biothérapies chez les sujets âgés

Il ne semble pas avoir lieu d'envisager une contre-indication aux biothérapies en raison d'un âge avancé. Dans la littérature, il y a plus de données d'efficacité et de sécurité concernant les *anti-TNF- α* que pour les autres traitements biologiques. L'instauration du traitement repose sur le rapport entre les bénéfices attendus qui pourraient être plus faibles chez les PR au-delà de 75 ans, et les risques de complications potentielles. Concernant les *anti-TNF- α* , les données pharmacologiques des différents traitements retrouvent une clairance et un volume estimé chez les patients âgés de 65 à 87 ans comparables aux estimations obtenues chez les patients plus jeunes < 65 ans. Les mentions légales précisent qu'aucune adaptation posologique n'est nécessaire avec l'*Étanercept*, l'*Adalimumab*, l'*Infliximab*, le *Golimumab* ou le *Certolizumab pégol* d'après les résumés des caractéristiques de chacun des produits (33–37).

Toutefois, l'âge est un facteur de risque de nombreuses comorbidités et est associé à des modifications des paramètres pharmacocinétiques des médicaments (absorption, distribution, métabolisme et excrétion) qui sont variable d'un individu à l'autre (13). Ces caractéristiques liées à l'âge rendent l'interprétation des études difficiles.

a. Les anti-TNF- α

Concernant les études de cohortes : L'article de Sugihara T. (29) a repris les différentes études de cohortes s'intéressant à la réponse aux biothérapies de la PR selon l'âge des patients. De façon générale, les *anti-TNF- α* avaient une efficacité équivalente ou un peu moins bonne selon les études pour la réduction de l'activité de la maladie par rapport aux PR des sujets plus jeunes. L'indice d'incapacité fonctionnelle HAQ s'améliorait moins chez les patients plus âgés spécifiquement chez les patients > 75 ans. Cependant, la majorité de ces patients avaient une durée d'évolution longue de leur maladie. Dans le registre anglais BSRBR (British Society for Rheumatology Biologics Register) de Hyrich K. (38), à partir de 2879 PR, il n'y avait pas de variation de la réponse avec l'augmentation d'âge (par tranche de 10 ans). De même, l'étude de cohorte de Filippini M. (39) sur plus de 1000 patients (dont 311 > 65 ans), retrouvait une bonne réponse EULAR à 3 ans du début de l'*anti-TNF- α* non significativement différente entre les sujets > 65 ans (soit 36,4%) et les plus jeunes (soit 39,8%).

Dans la cohorte suisse SCQMRA (Swiss Clinical Quality Management program for RA) de Genevay S. (40) concernant 1237 patients traités par *anti-TNF- α* (dont 334 > 65 ans), l'efficacité de l'*anti-TNF- α* était la même entre les groupes de plus ou moins 65 ans en ce qui concernait la variation du DAS-28 (résultats identiques en séparant les sujets âgés en groupes de 65-70, 70-75 et > 75 ans), avec cependant un peu moins de bonnes réponses EULAR (7,2% versus 11,2%) et un peu plus d'absences de réponses (51,5% versus 60,2%) chez les sujets > 65 ans. L'efficacité de l'*anti-TNF- α* sur l'indice d'incapacité fonctionnelle HAQ était moindre chez les sujets > 75 ans. Dans la cohorte hollandaise DREAM (Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring) de Radovits BJ. (41) 730 patients débutants un *anti-TNF- α* (196 > 65 ans) étaient classés en 3 groupes d'âge : > 65 ans, 45-65 ans et < 45 ans. La variation du HAQ était moins importante chez les sujets âgés avec une variation de 1.60 à 1.25 environ chez les > 65 ans versus 1.25 à 0.75 chez les < 45 ans. L'activité initiale DAS-28 de la PR était plus forte (environ 5.5 chez les sujets plus âgés versus 5.3 pour les 45-65 et 5.0 pour les < 45 ans) et l'amélioration du DAS-28 chez les sujets âgés était moins importante à 1 an (DAS à 4.0 versus 3.5 pour les 45 et 65 ans et 2.0 pour les < 45 ans). La probabilité d'être un bon répondeur à 12 mois était meilleure chez les < 45 ans avec OR 1.91 [1.10-3.31] par rapport aux 45-65 ans et d'autant plus que les sujets étaient plus âgés. Il y avait 3 fois moins de chance d'être bons répondeurs chez les sujets âgés par rapport aux plus jeunes soit un OR de bonnes réponses chez les < 45 ans par rapport aux > 65 ans de 2.92 [1.52-5.62]. Dans le registre danois DANBIO de Hetland M. (42) portant sur 2326 patients, l'augmentation d'âge

était lié à une diminution de la probabilité de réponse ACR 70 aux *anti-TNF-α* avec un OR à 0.79 [0.71-0.87]. De même pour la rémission DAS-28, l'OR était à 0.90 [0.88-1.06], la bonne réponse EULAR diminuait avec l'augmentation d'âge soit OR à 0.97 [0.88-1.06] et la rémission CDAI avec OR à 0.75 [0.67-0.84].

Concernant les essais thérapeutiques, d'après l'essai de Fleischmann RM. (43), l'efficacité d'un traitement par *anti-TNF-α* chez les sujets âgés > 61 ans était comparable aux patients plus jeunes. À 1 an de traitement, le DAS-28 diminuait de 3,1 points en moyenne chez les patients de 61 à 81 ans et 2,9 points chez les 51 à 60 ans. De même dans l'étude de Fleischmann RM. (44) reprenant les différents essais randomisés concernant l'*Étanercept*, il y avait peu de patients âgés dans les PR établies LRA (Late Rheumatoid Arthritis), les PR récentes ERA (Early Rheumatoid Arthritis) et dans l'étude TEMPO. Seulement 17% des patients inclus avaient ≥ 65 ans. Il n'y avait pas de différence significative de réponse entre les patients de plus ou moins 65 ans. Par exemple à 1 an, 69% des patients < 65 ans et 66% des patients de ≥ 65 ans avaient atteint l'ACR20, 14% des ≥ 65 ans avaient atteint l'ACR50 et 17% des ≥ 65 ans avaient atteint l'ACR70. En revanche, l'association de l'*Étanercept* au MTX était cliniquement et radiographiquement plus efficace que le MTX en monothérapie. De même, dans l'étude Köller MD. (45) il y avait 207 patients avec une PR débutante de 61 à 81 ans qui avaient reçus du MTX associé à un *anti-TNF-α* (*Adalimumab* ou *Infliximab*). Pour ces patients, la variation du SDAI, HAQ et SHARP VDJ à 1 an était identique à celle des patients plus jeunes.

b. Les autres biothérapies

Pour l'*Abatacept*, dans l'étude ABROAD (20), il n'y avait pas de différence de rémission DAS ou de la réduction d'activité de la maladie chez les sujets âgés par rapport aux < 65 ans. En revanche la diminution du HAQ était significativement moins bonne chez les patients ≥ 65 ans sous *Abatacept* versus les patients < 65 ans. Par exemple à 48 semaines de traitements, l'HAQ-DI ≤ 0,5 était atteint chez 40,9% des ≥ 65 ans et 61,0% des < 65 ans. En revanche, le taux de maintien thérapeutique à 48 semaines n'était pas significativement différent selon les âges : 73,6% chez les ≥ 65 ans et 72,3% chez les < 65 ans. Dans le registre ORA (26), les bons réponders EULAR à 6 mois étaient moins importants après 75 ans qu'avant 50 ans avec OR à 0,15 [0,03-0,68] mais la différence n'était plus significative à 12 mois. Cette différence n'était pas non plus significative entre les groupes de 65-74 ans et ≥ 75 ans.

Le *Tocilizumab* n'a bénéficié que de peu d'études. Le registre de Pers YM. (46) comptait 161 PR < 65 ans et 61 PR ≥ 65 mises sous *Tocilizumab*. L'efficacité de ce dernier chez les patients ≥ 65 ans quant à la réponse EULAR était moins bonne que chez les patients < 65 ans (40,7% versus 61,0%) et la rémission EULAR était également moins bonne chez les sujets âgés (27,8% versus 45,6%). Lorsque la réponse était ajustée sur la CRP et la durée de la maladie, les sujets âgés avaient 3,6 fois plus de risques d'être de faibles réponders (OR à 3.63 [1.86-7.06]). En revanche, dans la cohorte allemande de Specker C. (47) comprenant 902 patients

traités par *Tocilizumab* avec 203 patients ≥ 65 ans, à la différence de l'expérience française, il n'y avait pas de différence de DAS-28 quel que soit l'âge des patients sous traitements (le DAS-28-VS $< 2,6$ était atteint pour 55.2% des patients < 50 ans, 51.6% des 50 à 65 ans et 48.8% des > 65 ans).

Le *Rituximab* était étudié par Payet S. (48) à partir du registre AIR/PR. Sur 1709 patients sous *Rituximab* pour une PR, les 417 patients de 65 à 74 ans avaient plus de chance d'être bons répondeurs EULAR à 1 an que les 191 âgés > 75 ans avec OR à 3,81 [1,14-12,79]. Les 194 patients < 50 ans avaient plus de chance d'être bons répondeurs EULAR que les patients de 65 à 75 ans avec OR à 2,77 [1,10-6,98]. En revanche, la cohorte allemande GERINIS de Wendler J. (49) s'intéressant à l'efficacité du *Rituximab* retrouvait des résultats un peu différents des registres français. Quel que soit l'âge de plus ou moins 60 ans, le DAS-28 à l'inclusion était identique au DAS-28 à 8 mois de traitement. La moyenne du DAS-28 était de 4,3 chez les patients de plus de 60 ans et les 40-60 ans avaient une moyenne à 4,4.

Ainsi, il semble y avoir une efficacité variable des biothérapies chez les sujets âgés selon les études. Dans les essais thérapeutiques, la sélection initiale des patients rend différente la population d'étude de la population générale. Il est possible que l'âge soit associé à une moins bonne efficacité des biothérapies mais les comorbidités jouent également un rôle dans ce moindre effet. Comme chez le sujet jeune, l'efficacité des *anti-TNF- α* semble meilleure en association avec le MTX sur la progression structurale et la réponse clinique.

3. La tolérance des biothérapies

a. La tolérance des biothérapies chez les sujets âgés

De façon générale, les données de sécurité et tolérance des biothérapies semblent dans l'ensemble bonnes mais certaines études ont des résultats discordants. Le large choix des biothérapies rend la décision de traitement chez les sujets âgés parfois compliquée et discutable.

Ainsi, il semble qu'il y ait plus d'infections chez les sujets « âgés » et « très âgés » mais il est difficile de savoir si cela est dû aux biothérapies ou bien à l'effet de l'âge.

b. Les complications des biothérapies

Pour les *anti-TNF- α* , certaines études rapportent une tolérance et une sécurité des biothérapies identiques chez les sujets âgés par rapport aux sujets jeunes (40). L'essai randomisé de Fleischmann R. (43) s'est intéressé aux effets indésirables à long-terme de l'*Étanercept* dans les différentes pathologies dont la PR. Chez les 579 patients PR âgés ≥ 65

ans, il n'y avait pas plus d'effets indésirables sévères ou non sévères, d'infections ou d'arrêts du traitement par rapport aux 2772 patients < 65 ans. D'autres études, comme l'étude de Filippini M. (39) rapportaient une augmentation significative des risques d'effets indésirables sévères chez les ≥ 65 ans avec les *anti-TNF- α* par rapport aux sujets plus jeunes (HR 1,49 [1,07-2,06]). L'étude longitudinale rétrospective de Leon L. (50), s'intéressait à toutes les biothérapies de la PR chez 286 patients âgés > 65 ans suivis pendant 14 ans. L'incidence d'arrêts des biothérapies du fait d'effets indésirables était de 10,2 pour 100 patients-année (%p-a) avec une médiane de survie de 7 ans. Les causes les plus fréquentes d'arrêts étaient les infections. Le risque d'effets indésirables semblait plus faible avec l'Étanercept qu'avec les autres biothérapies.

Pour les biothérapies autres que les *anti-TNF- α* , l'article de Soubrier M. (51) s'est intéressé à l'*Abatacept* chez le sujet âgé ≥ 60 ans. Globalement, les récentes données de la littérature concernant l'utilisation de l'*Abatacept* chez les sujets âgés étaient rassurantes. Il n'y avait pas d'ajustement des doses de traitements selon l'âge. L'*Abatacept* restait efficace sans augmentation du risque d'effets indésirables graves dans cette population. Selon les recommandations ACR de 2015 (52), il est notifié du fait de preuves « très faibles » que l'*Abatacept* est préféré aux *anti-TNF- α* chez les patients à risque d'infections. Il est également notifié du fait de preuves « modérées à faibles » qu'un traitement autre que les *anti-TNF- α* est préféré chez les patients ayant une insuffisance cardiaque congestive.

La tolérance du *Tocilizumab* est évaluée dans la cohorte allemande ICHIBAN (53) et ne retrouvait pas de différence de survenue d'évènements indésirables quel que soit l'âge des patients avec 86,3% p-a d'évènements indésirables chez les > 65 ans contre 82,9%p-a chez les < 50 ans. Dans le registre français de Pers YM. (54) 61 patients (27.5%) étaient traités par *Tocilizumab* sur 222 des PR ≥ 65 ans. Le *Tocilizumab* chez ces patients semblait moins efficace que chez les sujets plus jeunes mais la tolérance était la même quel que soit l'âge.

La tolérance du *Rituximab* est étudiée dans le registre AIR (48). L'arrêt du *Rituximab* pour effets indésirables tous confondus n'était pas significativement différent selon l'âge. En revanche, l'arrêt pour infections sévères et décès pris séparément était significatif mais pas la survenue de cancers. En effet, le taux d'infections était de 26,5% chez les > 75 ans versus 19,5% chez les 65-74 ans et le taux de décès était de 16.2% chez les > 75 ans versus 3.5% chez les 65-74 ans. Dans le registre GERINIS allemand (49), les effets indésirables étaient identiques selon les groupes d'âges plus ou moins 60 ans soit 19,4% chez les > 60 ans et 22,2% chez les 40-60 ans.

- **Risque infectieux**

De façon générale, le risque infectieux semble globalement augmenté chez les PR âgées, quel que soit le traitement, comme illustré par les études suivantes.

La PR semble être un facteur de risque d'infections. Les patients ayant une PR étaient plus susceptibles aux infections comparés aux patients sans PR selon Doran MF. (55). En effet, l'hazard ratio (HR) de survenue d'infections chez les patients avec PR était entre 1.42 et 1.83 selon la définition des infections. Dans l'étude observationnelle de Komano Y. (56) comparant les patients PR utilisant les *anti-TNF- α* ou les cDMARDs, l'âge était un facteur de risque indépendant d'infections.

Les traitements de la PR semblent être des facteurs de risque d'infections également. Dans la cohorte MEDICARE de Schneeweiss FE. (57) concernant le risque d'infections bactériennes sous *anti-TNF- α* chez 15 597 PR actives > 65 ans, le taux d'incidence des infections bactériennes était de 2,2 %p-a [2,0-2,4]. Le taux de septicémies ou de bactériémies était de 3,9%p-a, le taux de pneumonies était de 2,0%p-a et d'ostéomyélites de 0,7%p-a. Par rapport aux PR sous MTX seul (1900 patients), les PR sous *anti-TNF- α* (469 patients) avaient le même risque d'infections bactériennes avec RR à 1,01 [0,60-1,70]. En revanche les 10 167 PR traitées par CTC avaient un risque 2 fois plus important d'infections bactériennes par rapport aux PR sous MTX avec RR à 2,14 [1,50-3,06]. Le taux de septicémies ou bactériémies était particulièrement élevé avec RR à 2,51 [1,58-3,97] après ajustement sur les facteurs confondants.

Dans la cohorte rétrospective de Widdifield J. (21) concernant 86 039 PR \geq 66 ans dont 70% de femmes, une étude cas témoins est réalisée sur les PR infectées et les PR non infectées entre 1992 et 2010. Il y avait 20 575 infections sévères (ayant nécessité une hospitalisation ou un passage aux urgences) soit 46,46 infections/1 000 patients-année (%p-a) dont 23,50 infections pulmonaires %p-a, 17,43 pneumopathies bactériennes %p-a, 8,54 zona %p-a et 8,12 infections de la peau ou des tissus mous %p-a. Les facteurs liés aux risques infectieux étaient l'âge avec OR à 1,05 [1,04-1,06], la présence de comorbidités avec OR à 1,44 [1,36-1,52] et les antécédents d'infections avec OR à 1,51 [1,45-1,57]. Le fait de recevoir un traitement de la PR augmentait significativement le risque d'infections. Par exemple le MTX > 10mg/semaine était associé à un OR à 2,97 [1,90-4,64]. Le risque infectieux augmentait sous *anti-TNF- α* avec OR à 1,60 [1,19-2,15] mais était minime par rapport aux risques sous CTC entre 10 et 20mg/jour avec OR à 5,98 [5,42-6,59].

Dans l'étude de Galloway JB. (58), la cohorte observationnelle prospective BSRBR s'intéressait aux risques infectieux chez 11 798 PR traitées par *anti-TNF- α* dont 23% de patients \geq 65 ans et 3598 PR traitées par cDMARDs dont 36% de patients \geq 65 ans. Il y avait 1808 infections sévères soit 1512 sous *anti-TNF- α* et 296 sous cDMARDs. Le risque infectieux sous *anti-TNF- α* augmentait de 20% par rapport aux cDMARDs avec adjHR 1,2 [1,1-1,5] et ce surtout au cours des 6 premiers mois avec adjHR à 1,8 [1,3-2,6]. Lorsque l'on s'intéressait aux infections suivant l'âge, le risque infectieux augmentait avec l'âge quel que soit le traitement. Par exemple, le nombre d'infections avant 55 ans sous *anti-TNF- α* était de 28%p-a et après 75 ans il était de 83%p-a.

Cependant, dans l'article de Curtis JR. (59), la notion de score de risque infectieux à 1 an était appliquée aux 11 675 patients commençant un traitement par *anti-TNF- α* pour une PR débutante selon s'ils étaient âgés de plus ou moins 65 ans. Ce score de risque infectieux prenait en compte les facteurs de risque d'infections, à savoir l'âge, les comorbidités, les thérapeutiques associées et les différents soins hospitaliers subis. Quel que soit l'âge, le score de risque infectieux augmentait de façon comparable quel que soit la population à savoir 1 à 4 infections %p-a.

L'étude rétrospective de Kawashima (60) s'intéressait aux risques d'infections sévères chez les patients âgés selon la durée des biothérapies. Sur 3 ans d'observation, l'incidence des infections sévères chez les patients ≥ 65 ans sous biothérapies ne différait pas significativement de ceux sous cDMARDs avec une incidence respective de 8,0 événements %p-a [4,7-13,5] versus 6,3 événements %p-a [4,1-9,5]. Le type d'infections le plus fréquemment retrouvé était la pneumopathie bactérienne. Le délai avant la première infection sévère ne variait pas significativement non plus selon les âges. Les auteurs ont ensuite essayé d'identifier les facteurs de risque d'infections sévères chez cette population. Il n'y avait pas de différence significative quant à la durée d'évolution de la maladie (15,4 \pm 9,4 vs 12,2 \pm 9,7 années). De plus, la variation des biothérapies n'était pas significativement différente dans les 2 groupes. Les marqueurs d'inflammation (CRP et VS) n'étaient pas significativement différents. En revanche, l'utilisation des CTC et les doses de CTC étaient significativement plus importantes dans le groupe infecté (4,7mg/jour pour le groupe avec infections versus 1,3mg/jour pour le groupe sans infections).

En prenant chaque biothérapie de façon individuelle, les études suivantes rapportaient le risque infectieux de chacune d'entre elles.

Dans l'essai randomisé de Fleischmann R. (43), il n'y avait pas plus d'infections chez les patients âgés ≥ 65 ans sous *Étanercept* avec 48,8% d'infections sous *Étanercept* versus 51,2% chez les patients sous placebo.

Dans le registre ORA (26), les infections sévères étaient un peu plus fréquentes (soit 4,1%p-a) chez les patients sous *Abatacept* que chez ceux qui n'en avaient pas. Les facteurs de risques d'infections sévères étaient l'âge avancé et les antécédents d'infections sévères. Le taux d'infections sévères était significativement plus élevé avec l'augmentation d'âge des patients soit 1,73%p-a chez les < 50 ans, 4,65%p-a chez les 50-64 ans, 5,90%p-a chez les 65-74 ans et enfin 10,38%p-a chez les patients ≥ 75 ans. Dans l'extension de l'article de Weinblatt ME. (61) qui regroupait 4149 patients à travers 8 essais cliniques, l'incidence des infections sévères était constante dans le temps soit 3,68 sous *Abatacept* versus 2,60 sous placebo sur une période courte et 2,87 [2,57-3,19] sous *Abatacept* sur la période cumulée pour 12 312 patients-année. L'infection la plus fréquente était la pneumopathie.

Specker C. (47) a retrouvé une incidence un peu plus élevée d'effets indésirables graves sous *Tocilizumab* dans la population la plus âgée (soit 3,1%p-a pour les ≥ 65 ans versus 2,7%p-a chez les 50-64 ans).

Dans le registre AIR (48), l'arrêt du *Rituximab* pour infections sévères était significativement plus important chez les sujets âgés avec 26,5% d'infections sévères chez les ≥ 75 ans, 19,5% chez les 65-74 ans, 6,8% chez les 50-64 ans et 5% chez les < 50 ans. De même l'équipe de Payet S. (48) a retrouvé un taux d'infections plus important sous *Rituximab* chez les patients âgés entre 65 et 75 ans et très âgés > 75 ans.

Ainsi, les risques infectieux semblent augmenté chez les patients ayant une PR. Ce risque paraît augmenté à la fois par la maladie, l'âge des patients et les traitements. Les *anti-TNF- α* augmentent le risque d'infections par rapport au MTX et l'*Étanercept* est l'*anti-TNF- α* le moins pourvoyeur d'infections. Les autres biothérapies semblent également augmenter le risque infectieux. Le plus grand pourvoyeur d'infections reste cependant les CTC à fortes doses. Il est donc nécessaire de toujours être vigilant quant aux risques infectieux chez les patients ayant une PR quelques soient leurs traitements.

- **Risque de néoplasies**

Selon les études, le risque de cancers chez les sujets âgés semble identique ou un peu augmenté par rapport à la population générale.

Il existe une balance entre inflammation chronique pro-tumorogène et l'immunosuppression favorisant le développement de certains types de cancers (63). Dans les 2 études suédoises d'Askling J. (64,65) portant sur des populations de PR, il existait un risque accru d'environ 2 fois de lymphomes et leucémies. Le risque était augmenté de 20% à 50% pour les cancers respiratoires ainsi que de 70% pour les cancers de la peau autre que les mélanomes. En revanche le risque de cancers du côlon était diminué.

Dans le registre suédois ARTIS (Anti-TNF therapy in the national RA cohort) d'Askling J. (66), entre 1999 et 2006, sur 6366 patients porteurs d'une PR sous *anti-TNF- α* il y avait 260 cancers survenus dans les 6 ans de suivis. Il n'y avait pas de sur-risque de cancers quel que soit l'âge de début de l'*anti-TNF- α* avec RR à 1,21 [0,68-2,16] lorsque l'âge d'initiation était < 50 ans et RR à 1,03 [0,73-1,50] après 75 ans. Lorsque les différents types de cancers étaient pris séparément, il n'y avait pas de sur-risque de survenue d'un type de cancers sous *anti-TNF- α* (en excluant le mélanome) avec RR à 0,96 [0,82-1,11]. Il n'y avait pas de sur-risque de cancers lorsque l'on comparait les cancers sous *anti-TNF- α* aux 64 cancers survenus chez les 1838 patients sous cDMARDs avec RR à 0,97 [0,69-1,36]. Il n'y avait pas de différence de risque de cancers selon le type d'*anti-TNF- α* avec pour l'*Étanercept* un RR à 0,78 [0,61-1,00], pour l'*Infliximab* un RR à 1,09 [0,91-1,30] et pour l'*Adalimumab* un RR à 1,32 [0,87-1,98]. Il n'y avait pas de différence de risque de cancers selon la durée d'exposition aux *anti-TNF- α* ,

le RR de cancers dans la première année de traitement était de 0,99 [0,62-1,58] et après 6 ans d'exposition il était de 1,14 [0,56-2,32].

La cohorte rétrospective SABER (Safety Assessment of Biologic thERapy) de Haynes K. (67), comparait le taux de cancers des 19 750 PR sous *anti-TNF- α* aux 9805 PR sous d'autres traitements. Il n'y avait pas de différence significative de cancers chez les patients PR sous *anti-TNF- α* par rapport à ceux qui n'en avaient pas. Le risque de lymphome était de HR 0,83 [0,33-2,05]; le risque de lymphome et de leucémie confondus était de HR 0,65 [0,28-1,53]; le risque de cancers solides était de HR 0,80 [0,59-1,08] et le risque de cancers de la peau autres que le mélanome était de HR 0,83 [0,49-1,42].

Les études suivantes, s'intéressaient aux risques de cancers de chaque biothérapie prise séparément.

Dans l'essai randomisé de Fleischmann R. (43), il n'y avait pas plus de risques de cancer sous *Étanercept* quel que soit l'âge.

Dans le registre AIR (48), il n'y avait pas de différence significative d'arrêts du traitement pour cancers sous *Rituximab*.

Dans l'article de Weinblatt ME (61), il n'y avait pas de différence significative pour l'incidence de cancers selon la période cumulée sous *Abatacept* par rapport au placebo.

L'âge avancé est un facteur de risque indépendant de cancers.

Dans le registre ORA (26), le taux de cancers sous *Abatacept* était significativement augmenté avec l'âge des patients : 0,19%p-a chez les < 50 ans, 1,46%p-a chez les 50-64 ans, 1,7%p-a chez les 65-74 ans et 3,81%p-a chez les \geq 75 ans.

Comme décrit dans l'article de Huang J. (69), l'âge est le premier facteur de risque de cancers du fait d'un processus complexe et multifactoriel caractérisé par l'accumulation de dommages cellulaires, moléculaires et tissulaires.

Cas particuliers des lymphomes et des mélanomes.

Pour le risque de mélanome, même si les données de pharmacovigilance et les registres n'ont pas identifié de risques plus importants de mélanome sous *anti-TNF- α* , le caractère très métastasants de ces derniers, suggère une prudence particulière quand la guérison n'est pas certaine. De façon contradictoire, dans le registre ARTIS (66), il est retrouvé un sur-risque de mélanome avec RR à 1,7 [1,0-2,9] et dans l'étude observationnelle de Wolfe F. (70) un risque de mélanome non significatif avec OR à 2,3 [0,9-5,4].

Concernant le risque de lymphome, que ce soit celui de lymphome non hodgkinien ou de lymphome hodgkinien, il est accru dans la PR. Dans l'étude de Geborek P. (71), est retrouvé un SIR (Standardized Incidence Ratio) pour le lymphome non hogkinien dans la PR autour de

2,0 et de maladie de Hodgkin autour de 3. Cependant, Baecklund E. (72) a montré que le cumul de l'activité de la PR sur des années était le principal facteur de risque de lymphome avec un SIR à 1,0 pour les patients ayant une PR avec un « faible cumul d'activité inflammatoire » versus un SIR à 7,7 pour les patients avec une PR avec un « cumul d'activité inflammatoire moyenne » et 71,3 pour les patients avec PR avec un « fort cumul d'activité inflammatoire ». De fait, toute interprétation du risque de lymphome dans la PR après traitement doit prendre en compte l'activité inflammatoire de la maladie depuis son apparition, c'est-à-dire sur des années.

Ainsi, l'environnement pro-inflammatoire de la PR favorise le risque de cancers, mais il ne semble pas y avoir de sur-risque de cancers liés aux traitements de la PR sous biothérapies. Le fait de mettre en rémission la PR diminue le risque de lymphome lié à l'inflammation chronique. En revanche, l'avancée en âge reste un facteur de risque de néoplasies inhérent à la vie et indépendant de toutes maladies ou thérapeutiques.

- **Risques cardio-vasculaire**

Dans l'étude de Setoguchi S. (73) à partir de la base de donnée américaine Medicare, il y avait 1002 patients > 65 ans sous *anti-TNF- α* et 5593 sous MTX. Il y avait un RR un peu augmenté d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque sous *anti-TNF- α* avec RR à 1,7 [1,07-2,69]. Les patients sous *anti-TNF- α* ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque avaient un risque de décès nettement augmenté avec RR à 4,19 [1,41-11,89].

Dans l'étude de Solomon D. (74) à partir de la base de données Medicare, il y avait 948 PR hospitalisées pour AVC ou infarctus du myocarde d'âge moyen 82 ans appariées à 9460 contrôles. Le risque d'hospitalisations pour AVC ou infarctus du myocarde n'était pas significativement augmenté sous biothérapies en monothérapie ou sous biothérapies associées au MTX avec un OR respectifs à 1,0 [0,5-1,9] et 0,8 [0,3-2,0]. En revanche les CTC étaient associés à un risque significativement plus élevé d'hospitalisation pour AVC ou infarctus du myocarde avec OR à 1,5 [1,1-2,1].

Dans l'étude de Zhang J. (75) les *anti-TNF- α* étaient associés à un risque plus élevé d'infarctus du myocarde qu'avec l'*Abatacept*. En revanche dans la cohorte de Lindhardtsen J. (76), il n'y avait pas de différence entre les biothérapies, ni même avec le MTX. L'utilisation des CTC était associée à une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque qui était dose-dépendante.

Dans l'essai clinique de Fleischmann R. (43), il n'y avait pas de différence significative d'évènements cardiovasculaires ou d'insuffisances cardiaques chez les patients PR sous *Étanercept* comparé à ceux qui ne l'étaient pas.

L'article de Zhang J. (75) reprenait les données d'un registre américain de 47 193 PR > 65 ans sans maladie cardiovasculaire initiant une première biothérapie. Le risque d'infarctus du

myocarde des *anti-TNF- α* (quels qu'ils soient) par rapport à l'*Abatacept* était à HR 1.3 [1.0-1.6]. Et de façon séparée, l'HR d'infarctus du myocarde pour l'*Étanercept* était à 1.3 [1,0-1.8] et pour l'*Infliximab* à 1.3 [1.0-1.6]. Enfin l'HR d'infarctus du myocarde ou de revascularisation coronarienne sous *Tocilizumab* par rapport à l'*Abatacept* était à 0.64 [0.41-1.99].

Ainsi, les biothérapies autres que les *anti-TNF- α* ne semblent pas augmenter le risque cardiovasculaire. En revanche, une attention particulière doit être portée aux *anti-TNF- α* qui selon les études augmentent de façon modérée le risque cardiovasculaire d'autant plus lorsque les patients ont déjà des antécédents cardiovasculaires. En effet, l'insuffisance cardiaque sévère est une des contre-indications aux *anti-TNF- α* . Enfin, les études restent unanimes sur le fait que les CTC augmentent à eux seuls les risques cardiovasculaires.

- **Risque de mortalité**

L'avancée en âge est un facteur de risque de mortalité et l'espérance de vie est diminuée par la PR. (77). Les patients ayant une PR ont une diminution de leur espérance de vie de 6 à 7 ans par rapport à la population générale.

Dans l'étude de cohorte de Herrinton L. (78) à partir de la base de données Medicare, il n'avait pas de sur-risque de mortalité chez les patients > 75 ans sous *anti-TNF- α* par rapport à ceux qui n'en avaient pas avec HR à 0,89 [0,76-1,03].

Dans le registre ORA (26), le taux de décès sous *Abatacept* augmentait significativement avec l'âge des patients : 0,19 %p-a chez les < 50 ans, 1,06 %p-a chez les 50-64 ans, 2,09 %p-a chez les 65-74 ans et 8,65 %p-a chez les > 75 ans.

Dans le registre AIR (48), il y avait significativement plus de décès sous *Rituximab* chez les sujets plus âgés : 16,2 % chez les >75 ans, 3,5 % chez les 65-74 ans, 2,8% chez les 50-64 ans et 1 % chez les <50 ans.

Ainsi, il est difficile de savoir si le sur-risque de mortalité chez les PR âgées est lié à l'âge, aux traitements, à la PR elle-même ou aux comorbidités. Tous ces facteurs et leurs associations entraînent une diminution de l'espérance de vie de ces patients.

c. **Notion « d'effets indésirables graves »**

L'effet indésirable est défini par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé comme « une réaction nocive survenant chez un patient, un donneur vivant ou un receveur, liée ou susceptible d'être liée à un produit ou à une activité. Est considéré comme grave l'effet indésirable pouvant entraîner la mort, susceptible de mettre en jeu le pronostic vital du patient, susceptible de mettre en jeu la sécurité d'un ou plusieurs donneurs vivants et/ou d'un ou plusieurs receveurs ».

Selon l'article R. 5121-152 du code de la santé publique, un effet indésirable grave est "un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale". (79)

d. Les facteurs associés

- Corticothérapie

Les CTC sont fréquemment prescrits dans le cadre de la PR, particulièrement au début de la maladie. Bien que leurs effets bénéfiques sur les symptômes et l'effet structural soient connus (80), le rapport bénéfices/risques est toujours mis en cause (81).

Ainsi les recommandations préconisent l'utilisation des CTC à dose la plus faible possible et pendant la durée la plus courte possible (82). Leur utilisation à long-terme est associée à des effets cardio-vasculaires néfastes, une susceptibilité aux infections accrue, une augmentation du risque de diabète, une prise de poids, une augmentation du risque d'ostéoporose cortico-induite pouvant se compliquer de fractures (83). En pratique courante, il est parfois difficile de limiter les doses et la durée des CTC. Ainsi, dans la cohorte prospective française ESPOIR (Etude et Suivi des Polyarthrites Indifférenciées Récentes), sur 813 patients, plus de la moitié recevaient des CTC au moins jusqu'à la première année d'inclusion et particulièrement pendant les 6 premiers mois (84). Dans l'étude de Roubille C. (85), la tolérance des CTC était analysée à partir de la cohorte ESPOIR à 7 ans de suivi. L'association entre les CTC et les effets indésirables majeurs était étudiée incluant les décès, les maladies cardiovasculaires, les infections sévères et les fractures. Les patients ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires, infections sévères et fractures étaient exclus. À partir de 602 patients inclus, 2 groupes étaient réalisés : les patients ayant reçus au moins 1 an de CTC soit 386 (64,1 %) et le groupe n'ayant jamais reçu de CTC soit 216 patients (35,9 %). Soixante-cinq événements indésirables graves étaient répertoriés soit 44 (11,4 %) dans le groupe avec CTC et 21 (9,7 %) dans le groupe sans CTC. Il y avait plus d'infections dans le groupe avec CTC mais la différence n'était pas significative. Lorsque l'on considérait les patients ayant eu des événements indésirables graves, les patients sous CTC avaient un score DAS-28-CRP significativement plus haut $> 3,2$ donc une activité modérée à haute de la maladie. En revanche les doses cumulées et la durée des CTC ne semblaient pas avoir d'effets sur la survie des patients.

Dans la cohorte de Schneeweiss FE. (57), le risque d'infections bactériennes est lié aux doses de CTC. En effet les patients traités par CTC avaient un risque multiplié par 2 d'infections bactériennes comparés aux patients traités par MTX avec RR à 2,14 [1,50-3,06]. La dose de CTC journalière jouait un rôle sur ce risque d'infections bactériennes. Pour une dose ≤ 5 mg par jour le risque était légèrement augmenté de 1,34 [0,85-2,13], pour des doses entre 6 et 9mg par jour le risque était de 1,53 [0,95-2,48]. En revanche au-dessus de 10 mg/jour le

risque était significativement plus élevé avec un risque de 2,97 [1,89-4,68] pour des doses entre 10 et 19mg et un risque de 5,48 [3,29-9,11] pour des doses au-dessus de 20mg par jour. De plus, le risque d'infections sévères était particulièrement prononcé durant les 90 premiers jours suivant l'initiation des CTC avec RR à 2,99 [1,60-5,60] alors qu'après les 90 premiers jours, le taux diminuait avec RR à 1,20 [0,79-1,84].

De même dans la cohorte rétrospective de Widdifield J. (21), l'exposition aux CTC était associée à un risque d'infections d'autant plus important que les doses augmentaient : l'OR était de 3,96 [3,67-4,27] pour des doses faibles ≤ 5 mg/jour, l'OR était de 4,28 [3,70-4,96] pour 6 à 9 mg/jour, OR à 5,98 [5,42-6,59] pour 10 à 19mg/jour, OR à 7,57 [6,87-8,34] pour ≥ 20 mg/jour.

Ainsi, bien que le rôle des CTC ne soit plus à prouver quant aux bénéfices symptomatiques et structuraux dans la PR, leurs risques infectieux, cardiovasculaires et ostéoporotiques doses-dépendant restent un problème majeur qui nécessite une utilisation raisonnable de ces derniers. En revanche, la durée d'exposition aux CTC et la dose cumulée ne ressort pas dans les études comme facteurs de risque. D'autre part, les fortes doses de CTC témoignent toujours d'une activité accrue de la PR et une sévérité de la maladie plus importante pouvant accroître le risque de complications également.

- **MTX et autres cDMARDs**

D'après l'article d'Innala L. (86) sur 950 PR de diagnostic précoce, les LORA (Late-Onset Rheumatoid Arthritis) étaient associées à une fréquence significativement moins importante de traitements par DMARDs, en particulier le MTX. En effet, le MTX ≤ 15 mg/semaine était mis en place chez 90,5 % des 475 YORA versus 81,4 % des 75 LORA. De même, les cDMARDs introduits dans les 3 premiers mois du diagnostic étaient de 93,9 % chez les YORA et 85,9 % chez les LORA.

Dans la cohorte MEDICARE de Schneeweiss FE. (57), 654 patients débutaient un traitement par cDMARDs (388 *Leflunomide*, les autres reçoivent de la *Cyclosporine* ou de l'*Azathioprine*). L'incidence des infections sévères était particulièrement prononcée durant les 90 premiers jours suivant l'initiation du traitement par cDMARDs, le RR était à 2,99 [1,18-7,52] alors qu'après ces 90 jours, le RR était à 0,95 [0,96-2,36]. Pour les patients recevant des DMARDs non cytotoxiques (*Sulfasalazine*, *Sels d'or*, *Pénicillamine*, *Hydroxychloroquine* et *Minocycline*), la durée d'exposition augmentait le risque d'infections bactériennes sévères avec RR dans les 90 premiers jours d'exposition à 1,11 [0,50-2,50] alors que le RR après les 90 premiers jours était à 1,51 [0,96-2,36].

- **Comorbidités**

Les comorbidités sont plus fréquemment rencontrées chez les patients ayant une PR à savoir les maladies cardiovasculaires, les maladies pulmonaires, les cancers, l'ostéoporose, le changement de la composition corporelle et les maladies neuropsychiatriques.

La difficulté est de faire la part des choses entre les comorbidités liées à l'âge et celles liées à la PR. Les comorbidités augmentent avec l'âge et les patients ayant une PR ont une augmentation de leur espérance de vie avec l'évolution des traitements. Ainsi ces derniers ont donc plus de comorbidités à prendre en charge (87). Dans l'étude de Galloway JB. (58), les patients ≥ 75 ans avaient plus de comorbidités de types diabète et BPCO (broncho-pneumopathie chronique obstructives). Dans l'étude de Radner H. (88) la notion de « multi-morbidité » est proposée pour décrire la complexité des patients porteurs d'une PR ayant des comorbidités. L'étude de Radner H. (104) suggèrait que l'augmentation du nombre de comorbidités chez 380 PR s'associait à une augmentation du handicap dans tous les domaines du HAQ et les résultats étaient identiques pour les domaines du SF-36. De même, la cohorte de Ranganath VK. (105) portant sur 1548 PR mettait en évidence que l'augmentation des comorbidités était indépendamment corrélée à une moins bonne réponse CDAI (Clinical Disease Activity Index) après initiation d'un traitement spécifique de la PR.

Dans l'article de Van Onna M. (89) toutes les comorbidités sont reprises et l'auteur a tenté de les relier à la PR.

Les maladies cardiovasculaires (infarctus du myocarde, maladies vasculaires périphériques, AVC et insuffisances cardiaques congestives), mais également les marqueurs pronostiques comme l'hypertension ou la dyslipidémie font partie des comorbidités les plus fréquentes. L'association entre PR et accélération de l'athérosclérose et des maladies cardiovasculaires est bien établie. La morbidité cardiovasculaire est doublée chez les PR et il y avait un risque augmenté de 60 % de mortalité cardiovasculaire chez ces patients selon la méta-analyse d'Avina-Zubieta JA. (90). Dans cette dernière, portant sur 14 études observationnelles incluant 41 490 PR, le risque d'infarctus du myocarde et d'AVC augmentait respectivement avec RR à 1.7 [1,4-2,0] et RR à 1.4 [1,1-1,7]. Cette augmentation de morbi-mortalité était expliquée par plusieurs processus survenant simultanément d'après Gullick NJ. (91). L'effet même de la PR entraîne une inflammation systémique chronique. De plus, les traitements de la PR, comme les AINS ou les glucocorticoïdes, ainsi que les *DMARDs* ont un effet sur le système cardiovasculaire. La méta-analyse de Roubille C. (92) retrouvait un risque d'évènements cardiovasculaire augmenté chez les PR utilisant des corticoïdes avec RR à 1,5 [1,3-1,6] et les AINS avec RR à 1,2 [1,0-1,4]. L'étude de Lindhardtsen J. (76) incluant environ 10 000 patients avec une PR retrouvait un risque d'infarctus du myocarde chez ces patients identique aux patients de la population générale ayant 10 ans de plus qu'eux.

Concernant les maladies pulmonaires : les manifestations extra-articulaires de la PR les plus fréquentes sont les pneumopathies interstitielles et les pleurésies (93). Les pathologies

pulmonaires peuvent être dues aux traitements ou associées à d'autres comorbidités. Dans l'étude longitudinale de Bongartz T. (94) comparant 582 PR et 603 témoins, le risque de développer une pneumopathie interstitielle en fonction du temps était de 7,7 % chez les PR versus 0,9 % chez les autres patients. En revanche, l'association entre la BPCO et la PR était moins claire. Dans la méta-analyse d'Ungprasert P. (95), incluant 4 cohortes rétrospectives soit 32 675 PR et 122 204 patients contrôles, le RR d'incidence de BPCO dans la PR versus le groupe contrôle était de 2,0 [1,6-2,5]. Cependant, le tabac est un facteur confondant bien établi entre la PR et la BPCO.

En ce qui concerne les cancers : les antécédents de cancers ne sont pas une contre-indication formelle mais une précaution particulière à la mise en place d'une biothérapie. (les différents risques de cancers sont abordés dans le chapitre complications des biothérapies).

En ce qui concerne l'ostéoporose : l'étude de Van Staa TP. (99) s'intéressait aux fractures dans la population britannique à partir du registre GPRD (General Practice Research Database). Sur 30 262 patients ayant une PR, 2 460 avaient une fracture et étaient comparés à un groupe contrôle. Les patients ayant une PR avaient une augmentation du risque de fractures ostéoporotiques avec un risque principalement pour les fractures de col avec RR à 2,0 [1,8-2,3] et de fractures vertébrales avec RR à 2,4 [2,0-2,8]. Les facteurs associés au risque de fractures du col étaient la durée d'évolution de la PR > 10 ans avec RR à 3,4 [3,0-3,9], un faible IMC avec RR à 3,9 [3,1-4,9] et l'utilisation de CTC avec RR à 3,4 (3,0-4,0).

En ce qui concerne le changement de la composition corporelle : d'après l'article de Van Onna M. (89), la cachexie due à une inflammation systémique est caractérisée par une réduction involontaire de la masse maigre corporelle. La diminution de la masse maigre et l'augmentation de la masse grasse sont associées à la diminution de la densité minérale osseuse après ajustement sur les différents facteurs confondants (ethnie, âge, sexe, force de préhension et taille) d'après l'étude de He H. (100) sur 17 891 patients. Ceux qui étaient sarcopéniques étaient environ 1,8 fois plus susceptibles d'avoir une ostéopénie/ostéoporose que les sujets normaux avec OR à 1,87 [1,09-3,20].

Enfin, pour les maladies neuropsychiatriques, les études sont moins fréquentes. Dans l'étude de Wallin K. (101), 1 449 patients ayant des pathologies articulaires dont la PR sont inclus entre 1972 et suivis pendant 21 ans. Pour la PR, après ajustement sur les facteurs confondants (âge, sexe, durée de suivi, éducation, IMC, tabac, traitements et diabète), le risque de déclin cognitif était à OR 2,77 [1,26-6,10] et le risque de démence ou de maladie d'Alzheimer était à OR 4,49 [1,09-5,67]. La méta-analyse de Matcham F. (102) s'est intéressée à la prévalence de la dépression chez les PR à partir de 13 189 PR incluses dans 72 études. La prévalence des syndromes dépressifs majeurs était de 16,8 % [10-24]. Enfin, dans l'étude de Covic T. (103), sur 169 PR, 13,5 % souffraient d'anxiété, 6,3 % de dépression et 21,8 % d'anxiété et dépression associées, identifiées à partir de la HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale).

Ainsi, l'âge et les comorbidités peuvent altérer indépendamment la réponse aux traitements, les scores d'activité de la PR et le handicap fonctionnel.

- **Sévérité de la maladie**

La sévérité de la maladie joue un rôle important dans l'introduction des biothérapies et surtout dans le risque de complications. En pratique courante, une PR peu sévère est bien contrôlée sous MTX et n'a pas besoin d'autres traitements pour mettre en rémission le patient. En revanche, une PR non contrôlée sous MTX doit avoir une optimisation des traitements avec escalade thérapeutique, association de traitements et passage aux biothérapies.

Dans la cohorte MEDICARE de Schneeweiss FE. (57), les patients ayant une initiation d'un traitement par *anti-TNF- α* avaient plus souvent déjà eu une ou plusieurs infiltrations intra-articulaires que les patients sous MTX soit 46% pour les *anti-TNF- α* versus 36 % pour le MTX. Ils avaient plus de chirurgies orthopédiques soit 50 % versus 41 % et plus de marqueurs d'inflammation dans les 180 jours précédents l'introduction de la biothérapie soit 39 % versus 37 %. Ces indicateurs sont le reflet de l'activité de la maladie et donc témoins d'une sévérité plus importante de la maladie. Ainsi, les patients mis sous *anti-TNF- α* avaient plus souvent une PR plus sévère que les autres patients. Dans l'étude de Galloway JB. (58), les patients sous *anti-TNF- α* avaient une activité de la maladie significativement plus importante avec DAS-28 moyen à 6,6 versus 5,1 pour les patients sous cDMARDs et un score HAQ moyen à 2,0 versus 1,5. La durée de la maladie était également plus importante avec une moyenne de 11 ans versus 6 ans pour les patients sous cDMARDs.

4. Quelle prise en charge de la PR chez les sujets âgés ?

D'après les différentes études, il n'y a pas lieu de faire de différence de prise en charge de la PR du sujet âgé par rapport aux plus jeunes, surtout lorsque le patient a un âge physiologique conservé (c'est-à-dire peu de comorbidités, un état général conservé et de bonnes capacités fonctionnelles). Le principe de « treat to target » reste important même à un âge avancé et l'objectif de la rémission clinique et fonctionnelle de la maladie doit être la règle.

Cependant, quelques précautions doivent être prises, en gardant à l'esprit le concept de fragilité et rester toujours vigilant quant à l'apparition de complications, à l'apparition d'une altération de l'état général et aux risques infectieux.

III. COHORTE RÉTROSPECTIVE

1. Substratum

Compte tenu des données de la littérature évoquées précédemment, nous sommes plutôt rassurés quant à l'utilisation des biothérapies chez les patients âgés avec peu de comorbidités. Cependant, il n'y a pas de définition précise pour définir le sujet âgé. Le plus fréquemment un sujet âgé est défini à partir de 65 ans et parfois les sujets sont dits « très âgés » au-delà de 75 ans. Nous avons donc décidé de différencier les sujets « âgés » ≥ 65 ans

et < 75 ans, des sujets « très âgés » ≥ 75 ans du fait de toutes les constatations faites précédemment.

Ainsi, il nous semblait intéressant d'étudier les risques d'effets indésirables graves chez les patients sous biothérapies selon l'âge de plus ou moins 75 ans.

2. Objectifs

a. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude était de comparer la survenue d'événements indésirables graves chez les patients sous biothérapies pour une PR dans les 2 classes d'âge : les sujets « âgés » entre 65 et 74 ans et les sujets « très âgés » de 75 ans et plus.

Nous avons donc décidé d'analyser à la fois l'effet des *anti-TNF-α* mais également les autres biothérapies utilisées couramment dans les PR à savoir le *Tocilizumab*, l'*Abatacept* et le *Rituximab*.

Notre critère principal était donc un critère composite reprenant les différents critères de la définition de « l'événement grave de santé » adapté à la PR : la survenue du décès, les hospitalisations liées aux traitements de la PR, le passage en soins intensifs ou en réanimation, la survenue d'un cancer ou la survenue d'une infection grave (nécessitant une antibiothérapie intraveineuse ou une prise en charge en hospitalisation) auxquels nous avons ajouté l'arrêt définitif de la biothérapie.

b. Objectifs secondaires

Les critères secondaires étaient les effets indésirables graves pris de façon séparée, c'est-à-dire la survenue d'une infection grave comme défini plus haut, la survenue d'un décès, les hospitalisations liées aux traitements de la PR, le passage en soins intensifs ou en réanimation, la survenue d'un cancer, l'arrêt définitif de la biothérapie. Ensuite nous nous sommes intéressés à la survenue des infections non graves (c'est-à-dire ne nécessitant pas d'antibiotiques intraveineux ni d'hospitalisations), le type d'infections sévères et non sévères, les causes d'arrêts des biothérapies et les causes des suspensions des biothérapies ainsi que les différentes comorbidités des patients.

Nous avons également évalué l'efficacité des biothérapies à 6 mois et 1 an avec le score DAS-28 et les doses de corticoïdes.

3. Méthode

a. Design de l'étude

Nous avons réalisé une étude de cohorte multicentrique (CHD de La Roche sur Yon, CHU de Nantes, CHU de Rennes et CHR du Mans) rétrospective avec appariement sur certains

facteurs de risque que sont le sexe, le centre d'inclusion et la première biothérapie. Le recueil de données est réalisé à partir des dossiers médicaux dans chaque centre. La population de référence est définie comme tous les patients de 75 ans et plus, porteurs d'une PR avérée séropositive ou non, érosive ou non pour laquelle une biothérapie est introduite pour la première fois à partir de l'âge de 75 ans. L'analyse était rétrospective en comparant les patients « très âgés » dont l'âge était supérieure ou égale à 75 ans au groupe des sujets « âgés » de 65 ans au dernier jour de leur 74^{ème} année. Nous nous sommes basés sur le codage PMSI des cotations CIM-10 à savoir M-05 et M-06 du premier janvier 2013 au 31 décembre 2016.

b. Analyses statistiques

L'analyse portait sur l'ensemble des patients. Nous avons d'abord fait une analyse descriptive globale puis selon les 2 classes d'âges. La description comprenait les effectifs, les pourcentages des modalités pour les variables qualitatives et les moyennes, écarts-types et médianes pour les variables quantitatives. Les caractéristiques initiales sont comparées entre les 2 groupes d'âges à partir du test de McNemar pour les données qualitatives et du test de Student sur les données appariées pour les données quantitatives.

L'analyse du critère principal est réalisée à l'aide d'une régression logistique tenant compte du critère d'appariement. Des régressions logistiques univariées et multivariées sont appliquées afin d'évaluer les éventuels facteurs de risque. Le modèle multivarié est construit sur la base des résultats univariés (variables significatives au seuil de 0,15) en intégrant de façon systématique le groupe des sujets très âgés et la dose de corticoïdes à l'introduction de la biothérapie. Un modèle de sélection pas à pas descendante est ensuite appliqué.

Les différents critères de jugements secondaires sont évalués à partir de la régression logistique tenant compte du critère d'appariement. L'évolution du score DAS-28 à 6 mois et 12 mois est estimée à partir d'un modèle linéaire mixte tenant compte du caractère apparié des données, de l'effet temps et de l'interaction temps*groupe d'âges. L'évolution des doses de corticoïdes sont basées sur la même analyse que le DAS-28.

Le risque alpha est fixé à 5% avec un p significatif à 0,05. Nous avons utilisé le logiciel SAS v.9.4.

4. Résultats

a. Description de la population générale

À la Roche sur Yon, 76 patients répondaient aux critères CIM-10, 12 patients étaient exclus (6 n'étaient pas des PR et 6 n'avaient pas de biothérapie ou avaient débuté leur biothérapie avant 65 ans ou étaient perdus de vue). Parmi les 64 patients inclus, 36 patients avaient débuté leur biothérapie entre 65 ans et 75 ans et 28 patients avaient débuté leur biothérapie à partir de 75 ans dont 5 hommes.

Au Mans, 130 patients répondaient aux critères de la CIM-10, 79 patients étaient exclus (14 n'étaient pas des PR, 65 PR n'étaient pas sous biothérapie ou avaient débuté leur biothérapie avant 65 ans ou étaient perdus de vue). Parmi les 51 patients inclus, 31 avaient débuté leur biothérapie entre 65 ans et 75 ans et 20 patients à partir de 75 ans dont 2 hommes.

À Nantes, 282 patients répondaient aux critères CIM-10, 200 patients étaient exclus (38 n'étaient pas des PR, 162 PR n'étaient pas sous biothérapie ou avaient débuté leur biothérapie avant 65 ans ou étaient perdus de vue). Parmi les 82 patients inclus, 67 avaient débuté leur biothérapie entre 65 et 75 ans et 15 à partir de 75 ans dont 2 hommes.

Enfin à Rennes, 54 patients répondaient aux critères CIM-10, 23 patients étaient exclus (8 n'étaient pas des PR, 15 n'avaient pas de biothérapie ou l'avaient débuté avant 65 ans ou étaient perdus de vue). Parmi les 46 patients inclus, 29 avaient débuté leur biothérapie entre 65 et 75 ans et 17 à partir de 75 ans dont 3 hommes.

Au total, sur les 542 patients répondant aux critères CIM-10, 80 patients ayant débuté leurs biothérapies à partir de 75 ans ont pu être inclus dans l'étude et 80 patients ayant débuté leurs biothérapies entre 65 et 74 ans ont été appariés sur le sexe, le centre d'inclusion et le type de biothérapie initiale. Ainsi nous avons inclus 160 patients ayant débuté leurs biothérapies après 65 ans.

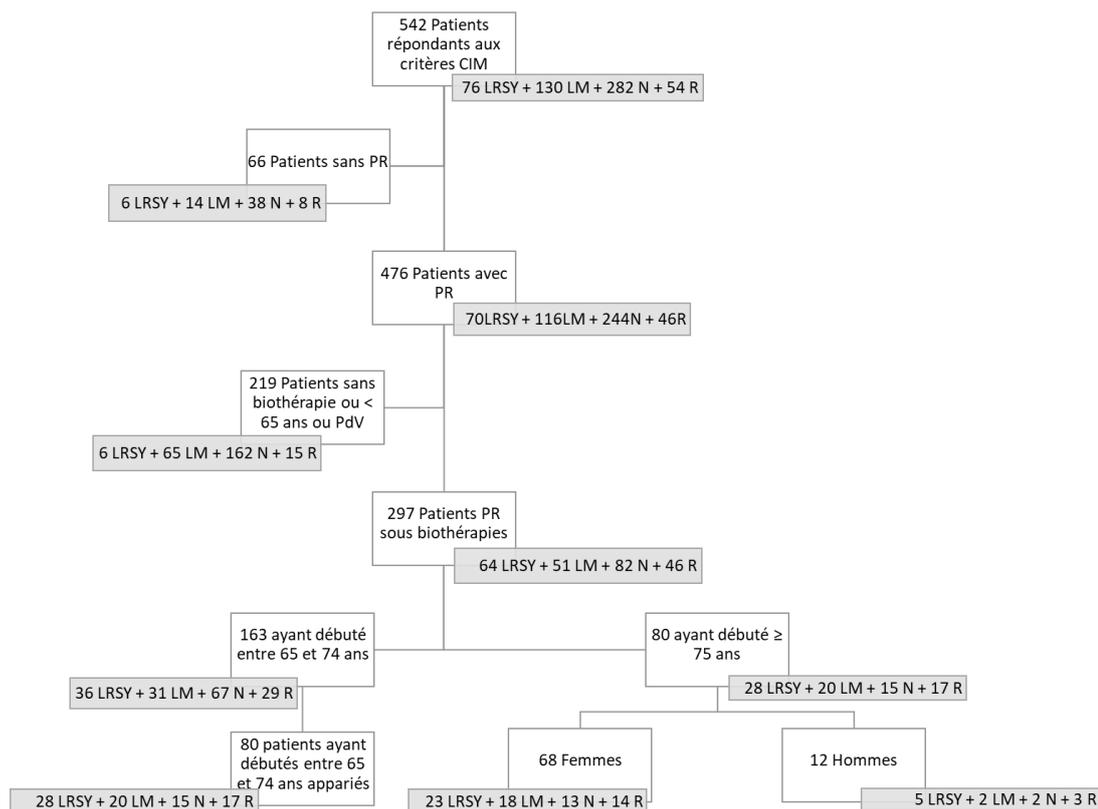


Figure 1 : Flow-chart :

Répartition de la population d'étude : PR = polyarthrite rhumatoïde, LRSY = La Roche sur Yon, LM = Le Mans, N = Nantes, R = Rennes.

b. Caractéristiques de la population

Les caractéristiques de la population d'analyse sont décrites dans le **Tableau 1**.

Les 2 classes d'âges présentaient comme différences significatives : la durée de la biothérapie qui était plus longue chez les patients « âgés » de 65 à 74 ans, la présence d'érosions qui étaient plus importantes chez les sujets « âgés » de 65 à 74 ans et l'association de la biothérapie aux cDMARDs qui était plus importante chez les patients « très âgés » ≥ 75 ans.

En revanche, la durée d'évolution de la maladie, la sévérité de la maladie à l'initiation de la biothérapie estimée par le DAS-28, l'association au Méthotrexate, les doses de corticoïdes initiales, les doses cumulées de corticoïdes, l'utilisation de cDMARDs antérieurs, le nombre de traitements antérieurs ou la présence de comorbidités ne variaient pas significativement d'un groupe d'âge à l'autre. Il y avait 78,8% des patients « âgés » qui recevaient des cDMARDs et 90% des patients « très âgés » lors de l'introduction de la biothérapie.

Dans chaque groupe d'âges, il y avait 18 (22.5%) patients sous *Infliximab*, 19 (23.75%) patients sous *Étanercept*, 12 (15%) patients sous *Abatacept*, 12 (15%) patients sous *Mabthéra*, 9 (11.25%) sous *Tocilizumab*, 9 (11.25%) sous *Adalimumab* et enfin 1 (1.25%) patient sous *Golimumab*. Aucun patient n'était sous *Certolizumab pegol*.

Caractéristiques	Patients âgés 65-74 ans	Patients très âgés ≥ 75 ans	P-values
Nombre de patients, n	80	80	
Age au début de la biothérapie, moyennes ± écart-type, en années	68,8 ± 2,9	78,3 ± 3,3	
Femmes, n (%)	68 (85%)	68 (85%)	
Durée de la maladie, médiane [Q1;Q3], en années	18,0 [11,5;23,5]	13,0 [7,0;25,0]	0,4596
Durée de la biothérapie, médiane [Q1;Q3], en années	8,0 [5,0;11,0]	4,0 [2,0;6,0]	<0,0001
DAS-28 à l'introduction de la biothérapie, moyenne ± écart-type, en années	5,4 ± 1,5	5,5 ± 1,4	0,7253
Doses de corticoïdes à l'introduction du traitement, médiane [Q1;Q3], en mg/jour	9,50 [5,00;10,00]	10,00 [6,50;12,25]	0,1902
Doses de corticoïdes cumulées, médiane [Q1;Q3], en grammes	29,0 [18,0;37,0]	25,0 [12,0;34,0]	0,6755
Erosions, n (%)	75 (93,8)	66 (82,5)	0,0290
Comorbidités (SCA, ins cardio, tabac, diabète, dyslipidémie, SEP, tabac, cancer), n (%)			
0	22 (27,5)	16 (20,0)	
≥ 1	58 (72,5)	64 (80,0)	0,2733
Traitements antérieurs, n (%)			
0	19 (23,8)	24 (30,0)	
≥ 1	61 (76,3)	56 (70,0)	0,3359
MTX associé, n (%)	51 (63,8)	50 (62,5)	0,7963
cDMARDs autres que le MTX associés, n (%)	12 (15,0)	22 (27,5)	0,0499

Tableau 1 : Caractéristiques initiales de la population d'étude.

Q = quartile, SCA = syndrome coronarien aiguë, SEP = sclérose en plaque, ins. cardiaque = insuffisance cardiaque, MTX = Méthotrexate, cDMARDs = conventional-disease-modifying antirheumatic drugs.

c. Critère de jugement principal : survenue d'un évènement indésirable grave

En analyse uni-variée, la survenue d'un évènement indésirable grave était significativement liée à l'âge ≥ 75 ans **Tableau 2**. L'OR de survenue d'un évènement indésirable grave était de 2,00 avec intervalle de confiance à 95% de [1,03 ; 3,89] avec un p significatif à 0,0413.

En analyse multivariée, la différence de survenue d'un évènement indésirable grave n'était plus significative lorsque l'on appariait sur les co-variables suivantes : antécédents de cancers, dose de corticoïdes à l'introduction de la biothérapie et dyslipidémie **Tableau 3**.

L'OR de survenue d'un évènement indésirable grave en analyse multivariée était de 1,23 avec un intervalle de confiance à 95% de [0,51 ; 2,93] avec un p non significatif à 0,6433.

Critères	Patients âgés 65 à 74 ans	Patients très âgés ≥ 75 ans	OR IC95%	P-value
Nombre de patients, n	80	80		
Evènements indésirables graves, n (%)	33 (41,3)	46 (57,5)	2,00 [1,03 ; 3,89]	0,0413
Cancers apparus sous biothérapies, n (%)	7 (8,8)	9 (11,3)	1,33 [0,46 ; 3,84]	0,5943
Infections graves, n (%)	15 (18,8)	21 (26,3)	1,67 [0,73 ; 3,81]	0,2257
Passages en soins intensifs, n (%)	6 (7,5)	6 (7,5)	1,00 [0,31 ; 3,24]	ns
Hospitalisations liées au traitement, n (%)	3 (3,8)	3 (3,8)	1,00 [0,2 ; 5,11]	ns
Arrêts définitif des biothérapies, n (%)	25 (31,3)	34 (42,5)	1,75 [0,86 ; 3,56]	0,1220
Décès, n (%)	6 (7,5)	14 (17,5)	2,33 [0,90 ; 6,07]	0,0825

Tableau 2 : Analyse univariée de la survenue d'un évènement indésirable grave de santé et de chacun de ses composants entre les 2 groupes d'âges.

ns : non significatif, les odds ratios concernaient les patients « très âgés » ≥ 75 ans par rapport aux sujets « âgés » de 65 à 74 ans.

Critères	OR IC 95%	P-value
Evènement indésirable grave, n (%)	1,23 [0,51 ; 2,93]	0,6433
Infections graves, n (%)	1,54 [0,61 ; 3,86]	0,3605
Arrêt définitif des biothérapies, n (%)	0,90 [0,31 ; 2,57]	0,8401
Décès, n (%)	2,38 [0,81 ; 6,96]	0,1149

Tableau 3 : Analyse multivariée de la survenue d'un évènement indésirable grave et de chacun de ses composants entre les 2 groupes d'âges.

Les odds ratios concernaient les patients « très âgés » ≥ 75 ans par rapport aux sujets « âgés » de 65 à 74 ans. Les critères sélectionnés étaient la survenue d'une infection grave, l'arrêt définitif des biothérapies et la survenue d'un décès. Les autres critères étant non significatifs en analyse univariée, ils n'étaient pas inclus dans l'analyse multivariée. Les co-variables incluses dans l'analyse multivariée étaient les antécédents de cancers, la dose de corticoïdes à l'introduction de la biothérapie et la dyslipidémie.

Lorsque l'on s'intéressait aux différents facteurs associés à la survenue d'un évènement indésirable grave autre que l'âge, l'antécédent de cancer, la présence d'une dyslipidémie

étaient significatifs en analyse univariée. En analyse multivariée, seul l'antécédent de dyslipidémie était significatif **Tableau 4**.

Facteurs	OR uni-varié de la survenue d'EIG, IC95%	P-value	OR multi-varié de la survenue d'EIG, IC95%	P-value
ATCD cancers	3,67 [1,02 ; 13,1]	0,0461	4,69 [0,93 ; 23,7]	0,0616
dyslipidémie	0,17 [0,04 ; 0,74]	0,0190	0,09 [0,01 ; 0,74]	0,0245
≥ 1 comorbidité(s)	1,60 [0,52 ; 4,89]	0,4097	ns	
cDMARDs associés	1,60 [0,52 ; 4,89]	0,4097	ns	
Doses cumulées de corticoïdes	1,01 [0,98 ; 1,04]	0,3680	ns	
Doses de corticoïdes à l'intro de la biothérapie	1,08 [0,98 ; 1,20]	0,1182	1,17 [0,99 ; 1,39]	0,0651
Insuffisance cardiaque	4,50 [0,97 ; 20,8]	0,0544	2,33 [0,33 ; 16,3]	0,3942
MTX associé	0,40 [0,08 ; 2,06]	0,2734	ns	
Diabète	2,50 [0,49 ; 12,9]	0,2734	ns	
Érosions	0,80 [0,21 ; 2,98]	0,7394	ns	
Tabac	2,50 [0,49 ; 12,9]	0,2734	ns	

Tableau 4 : Facteurs associés à la survenue d'un évènement indésirable grave.

Facteurs indépendants de l'âge des patients. ns = non significatif, ATCD = antécédents, EIG = évènements indésirables graves, DMARDs = conventional-disease-modifying antirheumatic drugs, MTX = méthotrexate. Les odds ratios concernaient les patients « très âgés » ≥ 75 ans par rapport aux sujets « âgés » de 65 à 74 ans.

d. Critères de jugement secondaires

Nous nous sommes ensuite intéressés aux autres évènements indésirables considérés comme non graves, c'est-à-dire la survenue d'au moins une hospitalisation quelle qu'elle soit, la survenue d'au moins une infection non grave et au moins une suspension de biothérapies sans arrêt définitif. **Tableau 5**. Il n'y avait pas de différence significative quant à la survenue de ces évènements indésirables non graves selon l'âge des patients.

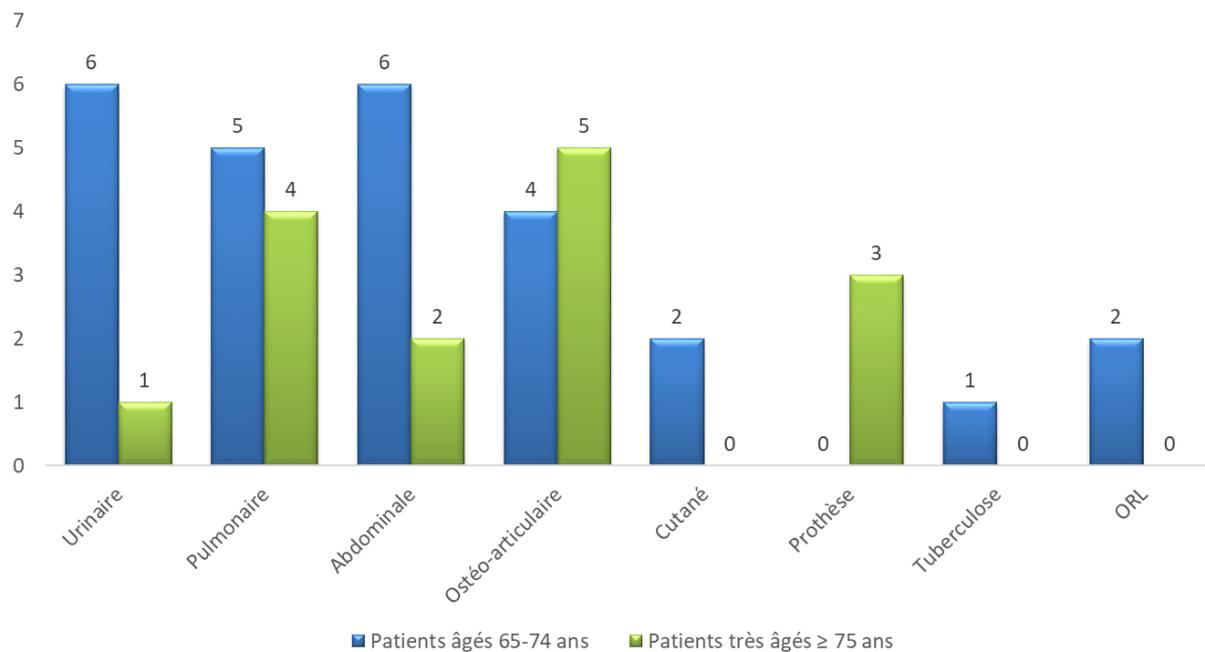
Critères secondaires	Patients âgés 65 à 74 ans	Patients très âgés ≥ 75 ans	OR (uni-varié), IC95%	P-value	OR (multi-varié), IC95%	P-value
Nombres d'hospitalisations, n (%)						
0	49 (61,3)	37 (46,3)				
≥ 1	31 (38,8)	43 (53,8)	1,80 [0,96 ; 3,38]	0,0680	1,55 [0,75 ; 3,20]	0,2397
Infections non graves, n (%)						
	51 (63,8)	46 (57,5)	0,76 [0,40 ; 1,46]	0,4125	1,77 [0,77 ; 4,09]	0,1821
Nombres de suspension de la biothérapie, n (%)						
0	31 (38,8)	23 (28,8)				
≥ 1	49 (61,3)	57 (71,3)	1,67 [0,81 ; 3,41]	0,1618	1,62 [0,83 ; 3,14]	0,1539

Tableau 5 : Survenue d'évènements indésirables non graves :

Survenue d'au moins une infection non grave, survenue d'au moins une hospitalisation, survenue d'au moins une suspension de la biothérapie selon les 2 classes d'âges. Les odds ratios concernaient les patients « très âgés » ≥ 75 ans par rapport aux sujets « âgés » de 65 à 74 ans.

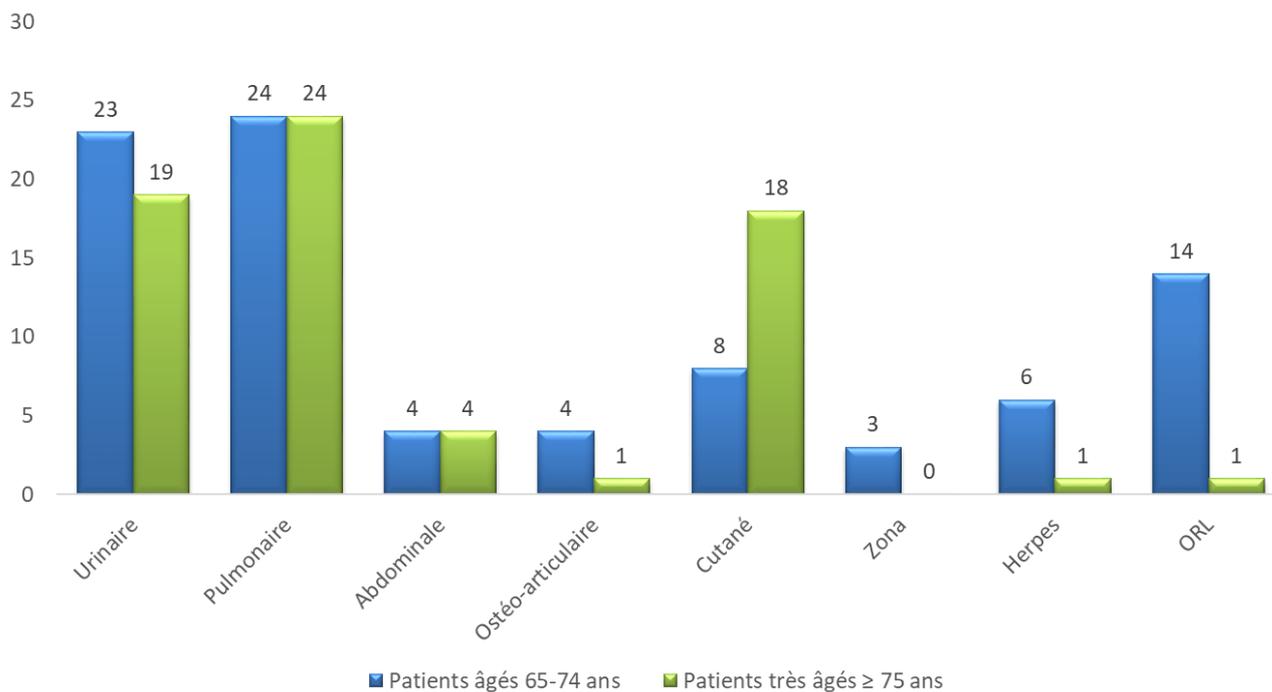
Concernant le type d'infections, nous nous sommes intéressés aux types d'infections sévères et peu sévères survenues chez les 2 classes d'âge des patients : **Graphiques 1. et 2.** Les infections sévères les plus fréquentes étaient les infections urinaires et abdominales chez les patients « âgés » de 65 à 74 ans avec 6 infections de chaque type. Pour les sujets « très âgés » ≥ 75 ans, les infections sévères les plus fréquentes étaient les infections ostéo-articulaires et les infections pulmonaires avec respectivement 5 et 4 infections.

En revanche, pour les infections peu sévères, les plus fréquentes étaient les infections pulmonaires avec 24 atteintes pulmonaires dans chaque groupe d'âges. Il y avait 23 infections urinaires chez les patients « âgés » de 65 à 74 ans et 19 chez les sujets « très âgés » ≥ 75 ans.



Graphique 1 : Répartition des différents types d'infections sévères.

L'ordonnée du graphique correspondait au nombre de patients.



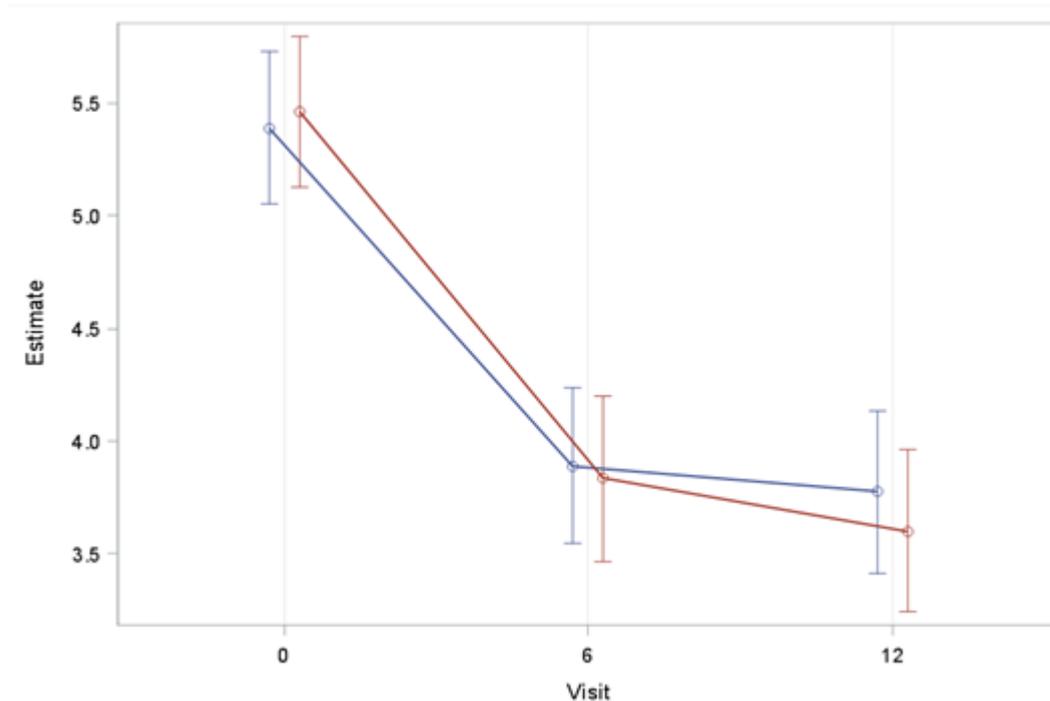
Graphique 2 : Répartition des différents types d'infections peu sévères.

L'ordonnée du graphique correspondait au nombre de patients.

Nous avons eu 14 (17,5%) décès chez les sujets « très âgés » de ≥ 75 ans et 6 (7,5%) décès chez les sujets « âgés » de 65 à 74 ans. Parmi ces décès, seuls 2 sont directement liés aux traitements (pneumopathie interstitielle liée au MTX et pneumocystose sous biothérapie) et sont survenus chez les patients âgés de 65 à 74 ans. Les principales causes de décès étaient les infections (9 infections sur 20 décès dont 6 chez les sujets « très âgés ») et les pathologies cardiovasculaires (5 évènements cardiovasculaires dont 3 chez les sujets « très âgés »).

L'efficacité des traitements et l'évolution des PR sous biothérapies sont décrites dans les **Courbes 1. et 2.** Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes d'âge. Le DAS-28 diminuait de façon significative avec la mise sous biothérapies au fur et à mesure des visites. Dès M6, la majorité des patients avait une PR modérément active (entre 3,2 et 5,1) alors qu'à l'introduction de la biothérapie, la PR était très active.

De même la dose de corticoïdes diminuait progressivement au cours des visites de façon significative. À M12, la dose de corticoïde était autour de 5mg par jour pour la majorité des patients, soit une dose associée à un risque considéré comme faible de complications.

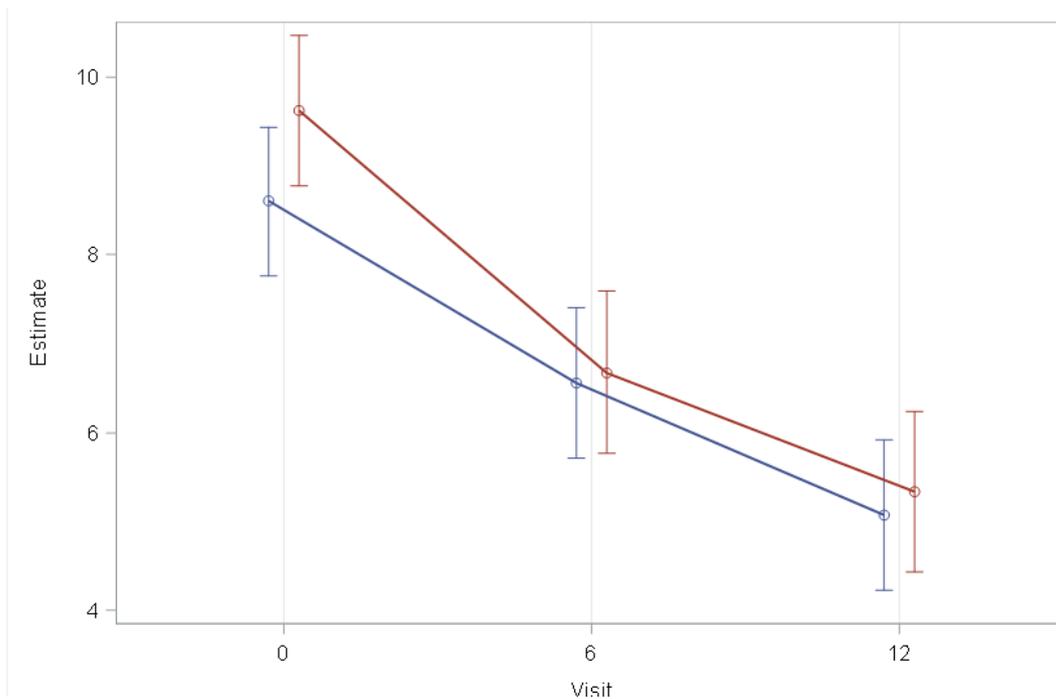


Courbe 1 : Evolution du DAS-28 au cours des visites.

En rouge : le groupe des patients « très âgés » ≥ 75 ans

En bleu : le groupe des patients « âgés » de 65 à 74 ans

La p-value selon les groupes d'âges était de 0,6775, la p-value selon les visites était $<0,0001$



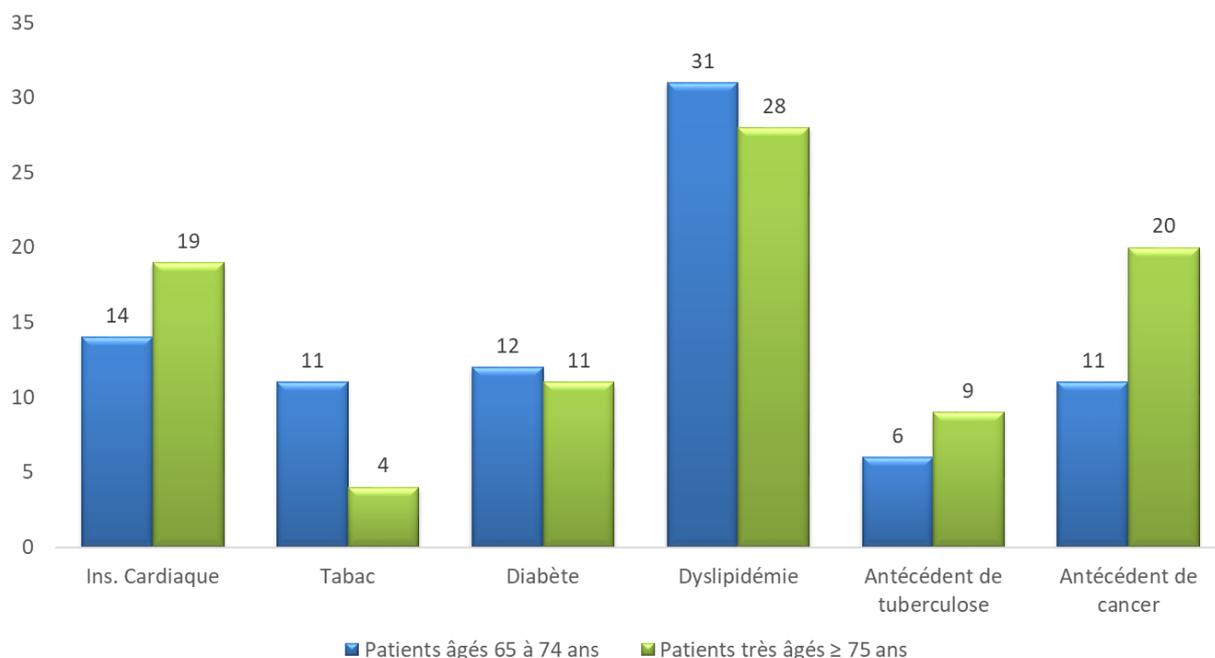
Courbe 2 : Evolution des doses de corticoïdes au cours des visites.

En rouge : le groupe des patients « très âgés » ≥ 75 ans

En bleu : le groupe des patients « âgés » de 65 à 74 ans.

La p-value selon les groupes d'âge était de 0,1525, la p-value selon les visites était $< 0,0001$.

Le **Graphique 3**. décrivait les différentes comorbidités des patients. Les comorbidités les plus fréquentes étaient la dyslipidémie aussi bien chez les patients « âgés » de 65 à 74 ans que chez les patients « très âgés » ≥ 75 ans.

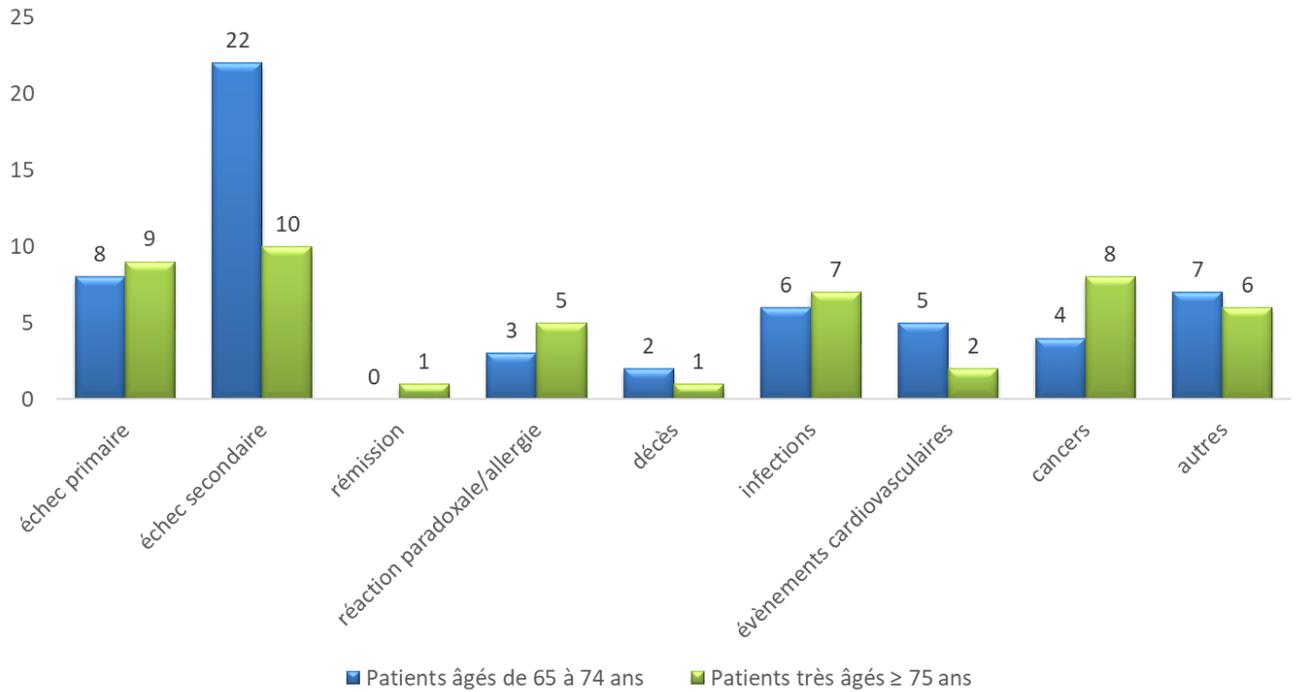


Graphique 3 : Comorbidités des patients

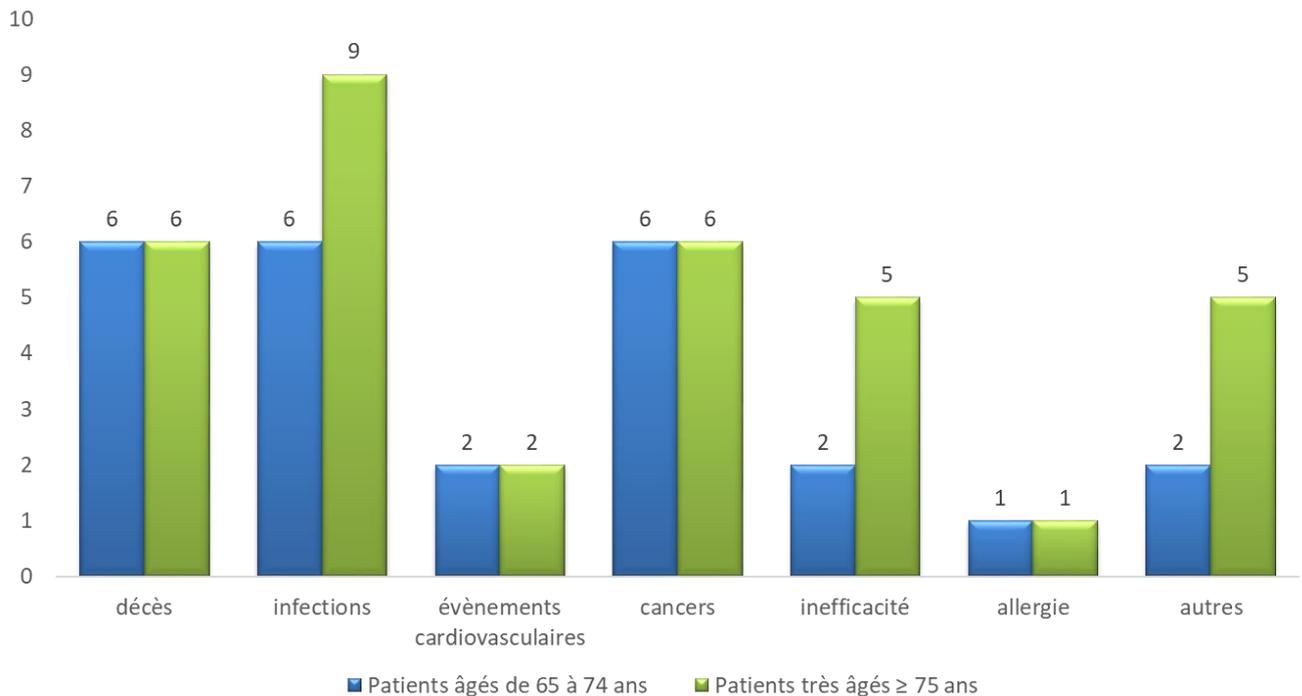
L'ordonnée correspondait au nombre de patients.

Les causes d'arrêts de la première biothérapie et les causes d'arrêts définitifs des biothérapies sont décrites par les **Graphiques 4. et 5.** La cause principale d'arrêt de la première biothérapie chez les sujets « âgés » de 65 à 74 ans et « très âgés » ≥ 75 ans était l'échec secondaire de la biothérapie. Cette dernière était plus fréquente chez les sujets « âgés » de 65 à 74 ans à savoir 22 échecs secondaires contre 10 échecs secondaires chez les sujets « très âgés » ≥ 75 ans. Il y avait 1 cas de suspension d'*anti-TNF-α* pour événements cardiovasculaires chez les sujets « très âgés » et 4 cas chez les sujets « âgés ».

Concernant l'arrêt définitif des biothérapies, les causes principales chez les sujets « âgés » étaient le décès (6 patients) et les infections (6 patients). En revanche, chez les sujets « très âgés » ≥ 75 ans, la cause principale était les infections (9 patients). À noter, les causes autres d'arrêts définitifs correspondaient à 2 rémissions et 3 patients perdus de vue dans le groupe des sujets « très âgés » et 2 patients perdus de vue chez les sujets « âgés ». D'autre part, chez les sujets « très âgés », 2 patients ayant arrêté les biothérapies pour des infections sont par la suite décédés, 4 patients ayant arrêté pour causes de cancers, sont décédés des suites de complications de leurs cancers et 2 patients ayant arrêtés pour événements cardiovasculaires sont également décédés. Il y avait donc au total 14 décès dans le groupe des patients « très âgés ». Il y avait 3 cas d'évènements cardiovasculaires graves chez les sujets « très âgés » ayant justifié l'arrêt définitif des biothérapies ou ayant conduit au décès et 2 cas chez les sujets « âgés ».



Graphique 4 : Causes d'arrêts de la première biothérapie
L'ordonnée correspondait au nombre de patients.



Graphique 5 : Causes d'arrêts définitif des biothérapies
L'ordonnée correspondait au nombre de patients.

IV. DISCUSSION

L'originalité de notre étude était de prendre en compte à la fois les PR de diagnostic récent mais également les PR plus anciennes pour lesquelles un traitement par biothérapies était introduit alors que dans la plupart des études il s'agissait des PR de diagnostic récent. Notre étude était donc le reflet de la « vraie vie », s'intéressant à la fois à toutes les PR des sujets âgés (les ERA et les LRA) comme l'étude de Bathon JM. (62) mais en incluant toutes les biothérapies de la PR. En effet, la sélection des PR de diagnostic récent ne permet pas de prendre en compte la durée d'évolution de la maladie qui est souvent associée à un handicap fonctionnel plus important comme décrit dans l'étude de Cho SK. (32).

De plus, le terme de LORA désigne les polyarthrite à début tardif à partir de 60-65 ans (18), mais pour l'instant aucun terme n'est proposé pour les PR apparaissant chez les sujets « très âgés » ≥ 75 ans. Dans notre étude nous avons donc différencié les LORA des sujets « âgés » et les LORA des sujets « très âgés » à partir de la limite d'âge de 75 ans. Dans la plupart des études, seule la limite de 65 ans est utilisée pour définir les patients âgés (13). Quelques études comme le registre ORA (26), le registre AIR/PR (48) et l'étude de Genevay (40) ont toutefois pris en compte la classe d'âge « très âgés » ≥ 75 ans mais uniquement dans des analyses en sous-groupes.

D'autre part, l'intérêt de ce travail était d'inclure toutes les biothérapies habituellement prescrites dans la PR afin d'évaluer la tolérance globale de celles-ci, ce qui n'était pas le cas de nombreuses études qui s'intéressaient soit à un seul type de biothérapie soit aux anti-TNF- α uniquement. A l'instar de l'étude de Leon L. (50) qui se décrivait comme une étude reflétant la « vraie vie », nous avons inclus toutes les biothérapies mais nous avons également comparé les résultats aux sujets plus jeunes.

a. Concernant notre population d'étude :

Il était difficile de comparer notre population à celles des autres cohortes, car l'âge moyen d'inclusion des études était plus jeune (16). Les YORA, IORA et LORA étaient souvent comparées mais il n'y avait pas de différence faite entre les patients de plus ou moins 75 ans (18). Lorsque l'on s'intéressait aux caractéristiques des PR des sujets âgés dans les différentes études et principalement celles des cohortes, notre population d'étude était toutefois comparable.

En comparaison avec le registre ORA (26), la proportion de femmes dans notre étude était identique à celle retrouvée dans la population générale. En effet le pourcentage de femmes dans ce registre était de 85% comme dans notre étude. La durée d'évolution de la maladie était plus longue chez les sujets « âgés » que chez les sujets « très âgés » variant entre 14 et 20 ans. De façon comparable, la moyenne du DAS-28 initial était de 5.3 ± 1.4 chez les sujets « âgés » et 5.8 ± 1.1 chez les sujets « très âgés ». Le pourcentage de patients sous cDMARDs était un peu plus faible que dans notre étude soit 61.9% pour les sujets « âgés » et

60.4% pour les « très âgés » soit environ, 10% de moins. En revanche dans l'étude de Krams T. (18) il est décrit un score mTSS d'érosions plus élevé lorsque les patients étaient âgés ≥ 60 ans mais il n'y avait pas de comparaison entre les patients de plus ou moins 75 ans. Or dans notre étude, la présence d'érosions était plus fréquente chez les sujets de 65 à 74 ans que chez les ≥ 75 ans. Dans notre population d'étude, les patients « très âgés » avaient plus souvent des cDMARDs associés à la biothérapie, ce qui était différent des études précédemment citées (27) qui retrouvaient moins d'associations de traitements chez les sujets âgés. Il semble que dans les différents centres d'étude, la notion de « treat to target » soit bien intégrée, même chez les sujets âgés.

À la différence du registre CORRONA (22), il n'y avait pas de différence significative quant à la prescription concomitante de MTX. En comparaison avec l'étude de Roubille C. (85), les doses de CTC initiales étaient comparables, même si la médiane des doses initiales n'était pas renseignée dans cette étude, seulement 19% des patients recevaient des doses inférieures à 6mg par jour. D'autre part, les doses cumulées de CTC sur 7 ans dans celle-ci étaient entre 5mg et 51g, soit des valeurs très éloignées avec une moyenne en gramme de $6,9 \pm 6,6$. Notre étude retrouvait des valeurs plus hautes mais correspondait à des doses cumulées sur des médianes de 13 à 18 ans d'évolution de la maladie et les valeurs étaient également très disparates.

Nous avons réalisé une estimation des doses cumulées de CTC prises tout au long de la durée de la PR en reprenant de façon rétrospective tous les dosages de CTC. L'estimation consistait à répertorier tous les dosages de CTC retrouvés à chaque consultation en considérant que la dose était fixe entre chacune d'elles. Le calcul était le suivant : doses cumulées de CTC = estimation en grammes totaux (addition de tous les mg pris par jour \times nombre de jours \times nombre d'années). Ainsi, nous avons eu des valeurs très différentes allant de 0g à 200g. Compte-tenu des écarts importants entre les patients, du manque de données et de l'effectif faible de la population, nous n'avons pas pu appairer cette donnée, mais nous l'avons incluse dans l'analyse univariée. D'autre part, nous avons inclus les doses de CTC journalières à l'introduction de la biothérapie, à 6 mois et 1 an sans pouvoir non plus faire un appariement dessus car beaucoup trop de valeurs différentes et quelques valeurs manquantes. Les doses de CTC initiales à l'introduction de la biothérapie étaient incluses dans les analyses uni et multivariées.

Dans notre étude, nous n'avons pas étudié l'HAQ car les données étaient trop souvent manquantes. Nous ne nous sommes pas non plus intéressés au profil immunologique des patients, car souvent difficile à retrouver compte tenu de l'évolution longue des maladies et du problème des dossiers papiers non informatisés.

D'autre part, la prescription des différents types de biothérapies de notre était semblable aux proportions de celles des études précédemment citées. Par exemple dans l'étude de Leon L. (50) il y avait 22.4% des 146 patients sous *Infliximab*, 27.3% de patients sous

Adalimumab, 21.3% de patients sous *Étanercept*, 19.2% des patients sous *Rituximab*, 4.2% de patients sous autres *anti-TNF- α* et 5.6% des patients sous une autre biothérapie. La proportion des patients sous *Adalimumab* était un peu plus importante dans cette étude que dans la nôtre. L'étude de Morsley K. (24) rapportait le *Rituximab* comme biothérapie la plus prescrite soit 35,7% des patients > 65 ans. La biothérapie la plus prescrite de notre étude était l'*Étanercept*, probablement parcequ'il sagissait de la biothérapie la moins pourvoyeuse d'infections mais également des habitudes de chaque praticiens. Il est peu probable que l'apparition du biosimilaire de l'*Étanercept* ait pu jouer sur la prescription de ce dernier, car l'autorisation de mise sur le marché date de juin 2016, soit la fin du suivi des patients.

Les patients ayant trop de données manquantes n'étaient pas inclus dans notre étude. Nous n'avons pas pris en compte les autres biothérapies type anti-JAK car trop récentes pour cette étude rétrospective.

Les études de cohortes et les études prospectives s'efforçaient d'avoir des populations homogènes, excluant souvent les patients âgés et sélectionnant les patients avec moins de comorbidités comparées à la population générale des patients de même âge. Cette sélection pouvait compromettre l'interprétation des résultats des patients âgés (106). Ainsi, notre étude rétrospective incluait tous les patients ≥ 75 ans débutant une biothérapie quelles que soient leurs comorbidités, leurs durées d'évolution de la maladie et donc se rapprochait de la population générale des PR sous biothérapies.

b. Concernant notre critère de jugement principal :

Notre critère principal était la définition de « l'effet indésirable grave » décrite par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (79). Il s'agissait donc d'un critère composite pour lequel nous avons ajouté l'arrêt définitif de la biothérapie qui ne faisait pas partie de la définition. Nous avons ajouté ce critère, car même si l'arrêt définitif de la biothérapie n'était pas réellement un évènement grave, quelle que soit la cause de l'arrêt, celle-ci était jugée par le patient ou le praticien comme suffisamment importante pour qu'il n'y ait pas de reprise de biothérapie après la suspension. Les causes d'arrêts définitifs regroupaient à la fois les effets indésirables graves mais également les évènements cardiovasculaires graves, l'inefficacité des traitements ou l'allergie à ces derniers.

À notre connaissance, peu d'études prenaient en compte les effets indésirables sévères spécifiquement. La plupart d'entre elles s'intéressaient soit aux arrêts des biothérapies qui n'étaient pas toujours liées à un effet indésirable sévère soit aux effets indésirables pris de façon séparément comme l'étude sur les risques infectieux de Komano Y. (56). Celle-ci définissait l'évènement indésirable grave comme les infections nécessitant une antibiothérapie intraveineuse ainsi que les infections opportunistes. Dans les études d'efficacité et de sécurité des différentes biothérapies comme le registre ORA (26) ou le

registre AIR (48), la sécurité était évaluée par l'arrêt de celles-ci et les effets indésirables considérés ne différencièrent pas les effets indésirables sévères et peu sévères. Dans ces études, la principale cause d'arrêt des biothérapies était le manque d'efficacité et ne différait pas selon les âges. En revanche, le taux d'arrêts pour effets indésirables augmentait avec l'âge.

La revue systématique de Ramiro (98) reprenait les études concernant la sécurité des différents traitements de la PR aussi bien cDMARDs que bDMARDs. Dans cet article, il était retrouvé 15 études concernant les infections, 4 pour les cancers, 1 pour la mortalité, 4 pour les événements cardiovasculaires et 2 pour les atteintes interstitielles pulmonaires mais aucune comprenant tous les événements indésirables. Les différentes études incluses étaient de qualités très variables et parfois avec de nombreux biais. En accord avec nos résultats, les auteurs retenaient la relative sécurité des biothérapies quel que soient les effets indésirables considérés.

L'étude de Genevay S. (40) rapportait la tolérance des *anti-TNF- α* chez les sujets âgés à travers les arrêts de traitements. Il ne s'agissait pas réellement d'un critère composite mais il incluait plusieurs causes d'arrêts à savoir l'inefficacité, l'allergie, les infections sévères, les cancers, les événements cardiovasculaires et les causes autres. L'arrêt définitif de l'*anti-TNF- α* était chez les patients ≥ 65 ans faible, seulement 8,1% d'arrêts définitifs alors que dans notre étude, il y avait 31,1% d'arrêts définitifs chez les « sujets âgés ». À la différence de cette étude, nous n'avons pas considéré l'inefficacité de la biothérapie car non considérée comme un événement indésirable grave. Dans notre étude, les événements cardiovasculaires n'étaient pas spécifiquement répertoriés mais pris en compte dans les causes d'arrêts définitifs des biothérapies. Dans le registre ORA (26), la tolérance était également étudiée par l'arrêt de l'*Abatacept* et les effets indésirables étaient les infections, les décès et les cancers. Dans cette étude, le taux d'arrêt de l'*Abatacept* pour effets indésirables chez les sujets de 65 à 74 ans était de 21,7% et chez les sujets ≥ 75 ans de 20,3% soit un taux plus bas que dans notre étude, mais les différences n'étaient pas significatives. En revanche, si l'on s'intéressait à l'arrêt toutes causes confondues de l'*Abatacept*, les taux étaient beaucoup plus importants soit 75,6% pour les 65-74 ans et 73,3% chez les sujets ≥ 75 ans. Dans l'étude de Payet S. (48), le taux d'arrêts du *Rituximab* était de 34,5% chez les sujets de 65 à 74 ans et de 32,5% chez les ≥ 75 ans, non significativement différent, comme dans notre étude.

L'article de Weinblatt (61) évaluait la sécurité de l'*Abatacept* en répertoriant les événements indésirables et les événements indésirables sévères. La définition de l'événement indésirable était défini comme tous nouveaux signes ou symptômes de maladies et toutes anomalies significatives du bilan biologique. L'événement indésirable sévère était défini comme tous événements fatals ou nécessitant une hospitalisation prolongée, entraînant une incapacité persistante ou un handicap significatif, un cancer, une anomalie congénitale ou une

anomalie à la naissance, entraînant un surdosage ou une dépendance à un traitement ou tout ce qui est considéré comme évènement de santé important. Ces définitions étaient beaucoup plus vastes que les nôtres et beaucoup d'évènements pouvaient être répertoriés sans pour autant être en lien avec les traitements. Cependant, de façon comparable à notre étude, les évènements indésirables sévères répertoriés étaient en majorité les infections sévères et les cancers.

Dans l'étude de Filippini (39) la tolérance des biothérapies chez les sujets > 65 ans était évaluée par l'arrêt de la biothérapie dont les causes étaient regroupées en différentes catégories : l'inefficacité, les effets indésirables sévères et le décès toutes causes confondues. Les effets indésirables graves étaient définis par la survenue d'infections graves, d'allergies, de réactions de type « lupus-like » ou la survenue de cancers. L'arrêt pour effets indésirables graves était significativement plus important dans le groupe des sujets âgés > 65 ans (HR 1.49). Il n'y avait pas de précision quant à la significativité des différents types d'effets indésirables graves entre les groupes.

c. Concernant les critères de jugement secondaires :

Lorsque l'on s'intéressait aux différents évènements indésirables pris de façon séparée, les études étaient beaucoup plus nombreuses.

Concernant les infections, dans notre étude, il n'y avait pas de différence significative de survenue d'infections sévères ou non sévères dans les 2 groupes d'âges ce qui était différent de l'étude de Komano Y (56). Le risque d'infections sévères était significativement associé à l'augmentation de l'âge des patients, le RR d'infections était de 1,82 [1,32-2,52] par décade d'âges. Cependant, l'âge initial des patients était déjà significativement différent chez les sujets infectés (57.9 ans \pm 13.3) par rapport à ceux qui ne l'étaient pas (67.1 ans \pm 8.1).

Dans notre étude, nous n'avons pas fait de différence selon le type de biothérapie, car les effectifs étaient trop petits pour chacune d'entre elles. En comparaison à la cohorte rétrospective de Widdifiel J. (21), les résultats étaient proches. L'OR de survenue d'infections sévères n'était pas significatif à 1.05 [1.04–1.06] chez les patients \geq 66 ans comme dans notre étude. De façon concordante au registre AIR (26) retrouvant un taux d'infections sévères sous *Rituximab* à 26.5% chez les patients \geq 75 ans (alors que chez les patients de 65 à 74 ans le taux était de 19.5%), dans notre étude il y avait 26.3% d'infections sévères chez les \geq 75 ans et 18.8% chez les 65 à 74 ans. Dans l'étude de Kawashima H. (60), le type d'infection sévère le plus fréquent chez les patients \geq 65 ans était la pneumopathie bactérienne alors que dans notre étude il s'agissait des infections ostéo-articulaires suivies des infections pulmonaires. Cette différence était probablement en lien avec le petit effectif de notre étude qui ne permettait pas d'obtenir un taux d'infections suffisant pour pouvoir comparer avec des études de grandes échelles, car les valeurs étaient très proches. De plus, les infections non sévères les plus fréquentes de notre étude étaient les infections

pulmonaires. De façon comparable à notre étude, les types d'infections les plus fréquents de l'étude de Soubrier M. (51) étaient les infections broncho-pulmonaires, les infections génito-urinaires et les infections ostéo-articulaires. Dans l'étude de Kawashima H. (60), le taux d'infections ne variait ni selon le type de biothérapies, ni selon la durée d'évolution de la maladie. Seule la corticothérapie était associée au risque d'infections sévères, ce qui n'était pas significatif dans notre étude. De même dans l'étude de Weinblatt ME. (61), l'infection la plus fréquente était l'infection des voies respiratoires hautes. Au cours de notre étude, nous n'avons eu aucun cas de tuberculose alors que certaines études rapportaient un risque accru de tuberculose avec certaines biothérapies comme l'étude de Dixon WG. (107) qui rapportait un sur-risque avec l'*Infliximab* (RR à 3.1 [1.0-9.5]) ou l'*Abatacept* (RR à 4.2 [1.4-12.4]) comparé à l'*Étanercept*. Tous nos patients avaient avant tout traitement une recherche d'antécédents de tuberculose, dosage de Quantiféron et étaient traités lorsqu'il y avait un risque de primo-infection tuberculeuse. D'autre part, l'incidence de tuberculose dans les études se comptait en cas/100 000-patients-années donc une incidence trop faible pour notre taille d'étude.

Concernant les décès, nous avons répertorié plus de décès dans le groupe des patients très âgés ≥ 75 ans que dans le groupe des sujets âgés de 65 à 74 ans, mais la différence n'était pas significative. Il était donc difficile de dire si le taux de mortalité était augmenté du fait de l'âge avancé des patients comme décrit dans l'étude de Lassere MN. (78) et de la vulnérabilité de ces derniers comme décrit par Fried LP. (5) ou bien si cela était dû aux traitements. Notre étude était toutefois concordante à celle de Herrinton L. (78) qui ne retrouvait pas de sur-risque de mortalité chez les patients > 75 ans sous *anti-TNF- α* . Dans cette étude avec de gros effectifs, le taux de décès global était de 6,3% (2 924 patients) avec 6,1% de décès chez les patients sous biothérapie et 6,7% chez les patients sans biothérapie. Ces valeurs étaient relativement faibles par rapport à notre étude, mais il s'agissait de tous les patients débutants une biothérapie et donc de patients beaucoup plus jeunes. En effet, les pourcentages se rapprochaient de ceux du groupe de patients « âgés » de 65 à 74 ans de notre étude (soit 7,5%) alors que le groupe de patients « très âgés » ≥ 75 ans avait un taux de décès plus élevé à 17,5% ce qui était probablement plus influencé par l'âge que par le traitement. D'autre part, les causes de mortalité n'étaient pas prises en compte dans l'étude de Herrinton L. (78). Enfin, nos résultats étaient comparables à ceux du registre AIR (48), qui retrouvait un taux de décès sous *Rituximab* de 16.2% chez les ≥ 75 ans et de 3.5% chez les 65-74 ans.

Concernant les cancers, il n'y avait pas de différence significative de survenue de cancers sous biothérapies quel que soit l'âge des patients et l'antécédent de cancers n'était pas non plus un facteur de risque de survenue de cancers sous biothérapies (à condition de respecter les règles de bonne utilisation des biothérapies). Nos résultats étaient concordants aux résultats du registre ARTIS (66) qui ne retrouvait pas de sur-risque de cancers sous *anti-TNF- α* par rapport à ceux qui n'en avaient pas, quel que soit l'âge de début de l'*anti-TNF- α* (entre

50 ans et 74 ans le RR était de 0,98 [0,83-1,16] et à partir de 75 ans le RR était de 1,03 [0,73-1,50]). Le taux de cancers étant faible dans notre étude du fait des effectifs réduits, il n'était pas possible de prendre en compte les différents types de cancers (cancers solides, lymphomes et mélanomes).

Les effets indésirables cardiovasculaires n'étaient pas spécifiquement étudiés mais étaient inclus dans les causes de suspensions ou d'arrêts définitifs des biothérapies. Les événements cardiovasculaires inclus étaient des événements graves, c'est-à-dire l'apparition d'une insuffisance cardiaque, la survenue d'infarctus du myocarde, d'AVC ou d'un arrêt cardio-respiratoire. En revanche les autres événements cardiovasculaires non graves comme l'apparition d'une hypertension artérielle ou même d'une dyslipidémie n'étaient pas considérés dans cette étude car très fréquents dans la population générale avec l'avancée en âge.

Concernant les hospitalisations, dans l'étude de Morsley K. (24), le nombre d'hospitalisations chez les patients de plus de 65 ans ne différait pas significativement qu'ils soient sous biothérapie ou non (0,27 hospitalisation par patients avec biothérapie/années versus 0,29 hospitalisations par patients sans biothérapie/année). Ainsi dans notre étude, il n'y avait pas de différence significative quant au nombre d'hospitalisations chez les patients « âgés » et « très âgés » et il n'y avait pas non plus de différence significative concernant les hospitalisations liées aux traitements de la PR. D'ailleurs, les hospitalisations liées aux traitements étaient faibles car il était difficile d'imputer formellement les traitements. Les causes d'hospitalisations étaient souvent multiples et le lien avec la biothérapie était difficile à prouver.

Concernant les comorbidités, il n'y avait pas de différence du nombre de comorbidités selon l'âge dans notre étude. Comme dans l'étude d'Avina-Zubieta JA. (90), la comorbidité la plus fréquente était la dyslipidémie mais n'était pas significativement différente selon les groupes d'âges. Nous n'avons pas pris en compte l'ostéoporose, les maladies neuropsychiatriques, les maladies pulmonaires ou les changements de la composition corporelle dans notre étude.

Concernant l'arrêt des biothérapies, nos résultats étaient concordants à ceux de l'étude de Leon L. (50). La cause principale d'arrêt pour effets indésirables était la survenue d'infections dans les 2 groupes d'âges de cette étude. À la différence de la cohorte de Mueller RB. (21) qui retrouvait un taux d'arrêt des biothérapies chez les LORA (14,1%) plus important que chez les YORA (6,6%), cette différence n'était pas retrouvée dans notre étude entre les patients « âgés » et les patients « très âgés ».

Concernant la tolérance des biothérapies, il n'y avait pas de différence significative quant à la tolérance des biothérapies. En effet, il n'y avait pas de différence significative d'infections graves ou non graves, d'allergie ou de réactions paradoxale aux traitements, du nombre

d'hospitalisations, de la survenue de cancers quel que soit l'âge. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative dans la suspension des biothérapies chez les sujets âgés à la différence de l'étude de Filippini (39). En effet, celle-ci retrouvait un taux significativement plus élevé à 42% de suspension des *ant-TNF-α* chez les ≥ 65 ans contre 36,6% chez les plus jeunes. Les causes principales de suspension étaient les effets indésirables.

Concernant la réponse aux traitements, au cours du recueil de nos données, le DAS-28-CRP était le plus souvent retrouvé mais parfois seul le DAS-28-VS était renseigné dans les dossiers. Le type de DAS-28 était variable selon les praticiens. Ainsi nous avons pris le DAS-28 que nous avons en gardant toujours le même (CRP ou VS) pour le suivi des valeurs à M6 et M12. Au fur et à mesure des visites, le DAS-28 diminuait progressivement après l'introduction de la biothérapie. L'évolution était identique à ce qui était décrit dans l'article de Genevay S.(40). En effet dans cet article, l'amélioration du DAS-28 était similaire dans les 2 groupes d'âges de plus ou moins 65 ans. La différence n'était pas significative entre les 2 groupes d'âges mais la diminution du DAS-28 était significative dès la visite à M6. L'évolution du DAS-28 était identique à M12 aussi bien dans notre étude que dans celle de Genevay S.(40). Dans l'étude de Lahaye C. (26), le DAS-28 était semblable à notre étude avec un DAS-28 initial chez les patients de 65 à 74 ans à 5,3 et celui des patients « très âgés » ≥ 75 ans à 5,8. De façon comparable à notre étude, dans l'étude de Köller MD. (45), l'amélioration du DAS-28 à M12 du début de la biothérapie était de 2,9 points. De la même façon, dans l'étude de Sekiguchi M. (21), le pourcentage de patients atteignant la rémission DAS-28-CRP $< 2,3$ ne différait pas significativement selon les âges avec 27,1% de rémission DAS chez les sujets âgés ≥ 65 ans et 31,8% chez les jeunes. Dans notre étude le pourcentage de rémission DAS-28 $< 2,3$ était identique dans chaque groupe soit 12,5% mais il y avait quelques données manquantes.

Concernant la décroissance des CTC, celle-ci suivait la courbe de décroissance du DAS-28 reflet de l'activité de la maladie. Seulement 5 patients de chaque groupe d'âges n'avaient pas de CTC à l'introduction de la biothérapie soit 6,25%. Il y avait donc beaucoup de patients sous CTC dans notre étude comparée à la cohorte ESPOIR décrite dans l'étude de Roubille (85) dont 35,9 % des 602 patients n'avaient pas de CTC. Cependant, notre étude s'intéressait aux patients mis sous biothérapies, donc probablement des patients ayant une maladie plus sévère car la moyenne du DAS-28 initiale de nos patients était de $5,4 \pm 1,5$ chez les sujets « âgés » et de $5,5 \pm 1,4$ chez les sujets « très âgés » alors que dans la cohorte ESPOIR (85) la moyenne du DAS-28 initiale était de $4,8 \pm 1,2$ chez les patients sous CTC et $4,4 \pm 1,1$ chez les patients sans CTC. Dans notre étude, 40 patients avaient ≤ 5 mg/jr de CTC à l'introduction de la biothérapie dont 19 patients « très âgés » (soit 25% des patients) et enfin 85 patients dont 45 patients « très âgés » avaient ≥ 10 mg/jr de CTC (soit 53,13% des patients). A M12, 21 patients n'avaient plus de CTC dont 11 patients « très âgés » (soit 13,13% des patients) et 94 patients dont 43 patients très âgés avaient ≤ 5 mg/jr de CTC (soit 58,75% des patients).

d. Limites de notre étude

Les limites de notre étude étaient les effectifs faibles qui restreignaient l'interprétation des résultats et l'analyse multivariée car les événements étaient relativement peu fréquents. En effet, compte tenu du peu de patients dans chaque groupe de biothérapies, il n'était pas possible de prendre en compte le rôle de chaque traitement ni même de réaliser des sous-groupes selon le type de biothérapies (*anti-TNF- α* et autres biothérapies).

Nous n'avons pas inclus dans notre étude le HAQ, les effets cardiovasculaires spécifiquement et l'hypertension artérielle.

D'autre part, il s'agissait d'une étude rétrospective avec tous les biais inhérents à ce type d'étude à savoir les biais de rappel, les biais de confusion ainsi que les biais d'information car les différents facteurs analysés n'étaient pas toujours présents dans les dossiers. Au cours de l'étude, les perdus de vue étaient considérés comme décédés. Nous avons essayé de prendre en compte les différents biais de confusion par les analyses multivariées.

e. Perspectives :

Il serait intéressant de déterminer l'impact des comorbidités et de la fragilité des patients sur les PR sous biothérapies. Si nous pouvions définir l'influence des différentes comorbidités et évaluer l'âge physiologique des patients, nous pourrions réaliser un score à l'image du score cardiologique CHA2DS2-VASc (108) permettant de calculer le rapport bénéfice/risque des AVK dans la fibrillation atriale. Ce score permettrait le calcul du rapport bénéfice/risque des biothérapies chez les PR âgées selon les différentes comorbidités. Chacune d'elles auraient un coefficient selon leurs importances que nous pourrions additionner. Selon le résultat obtenu et en fonction d'un cut-off pré-établi le rapport bénéfice/risque serait pesé et apporterait une aide dans la prescription des biothérapies. À la différence des AVK qui ont des effets secondaires relativement identiques quel que soit la molécule, les classes de biothérapies utilisées dans la PR sont différentes avec des mécanismes d'actions différents comme par exemple le *Rituximab* et les *anti-TNF- α* . Ces différences compliquent la réalisation d'un score de comorbidités dans la PR.

Bien que l'originalité de notre étude reposait sur la prise en compte des PR aussi bien récentes qu'anciennes à la différence de la plupart des registres (exemple ORA, ESPOIR, BARFOT). Il serait intéressant de refaire la même étude avec des effectifs plus importants et portant sur les PR de diagnostic récents afin d'homogénéiser les patients et de comparer nos résultats aux différentes études déjà réalisées.

Nous pourrions également évaluer la survenue d'effets indésirables graves des biothérapies, selon notre définition, chez les patients très âgés à partir des différents registres déjà présents comme la cohorte ESPOIR. Cela nous permettrait d'avoir des effectifs importants.

V. CONCLUSION

Notre étude a permis de mettre en évidence un lien entre l'âge ≥ 75 ans et la survenue d'effets indésirables graves en analyse univariée chez les patients sous biothérapies pour une PR. Cependant, en analyse multivariée ce lien n'est plus significatif après prise en compte des différents facteurs confondants. Il ne semble pas y avoir de sur-risque d'évènements indésirables graves lors de la mise sous biothérapies chez les sujets « très âgés » mais il est raisonnable de prendre en compte les comorbidités afin d'évaluer le rapport-bénéfice risque de ces traitements.

Ainsi, nos résultats sont concordants aux différentes études portant sur les PR des sujets âgés. Nous sommes rassurés quant à l'utilisation des biothérapies chez ces patients « très âgés ».

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Collège national des enseignements de gériatrie [Internet]. [cité 23 juin 2018]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/geriatrie/poly-geriatrie.pdf>
2. Reflection Group on the future of the EU 2030, European Commission. Project Europe 2030: challenges and opportunities : a report to the European Council [Internet]. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2010 [cité 30 juin 2018]. Disponible sur: http://www.reflectiongroup.eu/wp-content/uploads/2010/05/reflection_en_web.pdf
3. Gavan S, Harrison M, Iglesias C, Barton A, Manca A, Payne K. Economics of stratified medicine in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* déc 2014;16(12):468.
4. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis.* janv 2014;73(1):62-8.
5. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* mars 2001;56(3):M146-156.
6. Puts MTE, Lips P, Deeg DJH. Sex differences in the risk of frailty for mortality independent of disability and chronic diseases. *J Am Geriatr Soc.* janv 2005;53(1):40-7.
7. Duquesne F. Vulnérabilité de la personne âgée. 2011;16.
8. 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.
9. Chalan P, van den Berg A, Kroesen B-J, Brouwer L, Boots A. Rheumatoid Arthritis, Immunosenescence and the Hallmarks of Aging. *Curr Aging Sci.* 2015;8(2):131-46.
10. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell.* 6 juin 2013;153(6):1194-217.
11. Weyand CM, Yang Z, Goronzy JJ. T-cell aging in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* janv 2014;26(1):93-100.
12. Âge physiologique versus âge chronologique | Institut de Jaeger [Internet]. [cité 26 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.institutdejaeger.com/votre-age-physiologique/age-physiologique-versus-age-chronologique>
13. Lahaye C, Tatar Z, Dubost J-J, Soubrier M. Overview of biologic treatments in the elderly. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* mai 2015;82(3):154-60.
14. WHO | Proposed working definition of an older person in Africa for the MDS Project [Internet]. WHO. [cité 2 août 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/>
15. Villa-Blanco JI, Calvo-Alén J. Elderly onset rheumatoid arthritis: differential diagnosis and choice of first-line and subsequent therapy. *Drugs Aging.* 2009;26(9):739-50.

16. Dubost JJ, Sauvezie B. [Current aspects of inflammatory rheumatic diseases in elderly patients]. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* sept 1992;59(6 Pt 2):37S-42S.
17. Boeters DM, Mangnus L, Ajeganova S, Lindqvist E, Svensson B, Toes REM, et al. The prevalence of ACPA is lower in rheumatoid arthritis patients with an older age of onset but the composition of the ACPA response appears identical. *Arthritis Res Ther.* 31 mai 2017;19(1):115.
18. Krams T, Ruysen-Witrand A, Nigon D, Degboe Y, Tobon G, Fautrel B, et al. Effect of age at rheumatoid arthritis onset on clinical, radiographic, and functional outcomes: The ESPOIR cohort. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* oct 2016;83(5):511-5.
19. Soubrier M, Mathieu S, Payet S, Dubost J-J, Ristori J-M. Elderly-onset rheumatoid arthritis. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* juill 2010;77(4):290-6.
20. Sekiguchi M, Fujii T, Matsui K, Murakami K, Morita S, Ohmura K, et al. Differences in Predictive Factors for Sustained Clinical Remission with Abatacept Between Younger and Elderly Patients with Biologic-naïve Rheumatoid Arthritis: Results from the ABROAD Study. *J Rheumatol.* 2016;43(11):1974-83.
21. Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, Gunraj N, Thorne JC, Pope J, et al. Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* mars 2013;65(3):353-61.
22. Tutuncu Z, Reed G, Kremer J, Kavanaugh A. Do patients with older-onset rheumatoid arthritis receive less aggressive treatment? *Ann Rheum Dis.* sept 2006;65(9):1226-9.
23. Mueller RB, Kaegi T, Finckh A, Haile SR, Schulze-Koops H, von Kempis J, et al. Is radiographic progression of late-onset rheumatoid arthritis different from young-onset rheumatoid arthritis? Results from the Swiss prospective observational cohort. *Rheumatol Oxf Engl.* avr 2014;53(4):671-7.
24. Morsley K, Kilner T, Steuer A. Biologics Prescribing for Rheumatoid Arthritis in Older Patients: A Single-Center Retrospective Cross-Sectional Study. *Rheumatol Ther.* déc 2015;2(2):165-72.
25. Radovits BJ, Fransen J, Eijsbouts A, van Riel PLCM, Laan RFJM. Missed opportunities in the treatment of elderly patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* août 2009;48(8):906-10.
26. Lahaye C, Soubrier M, Mulliez A, Bardin T, Cantagrel A, Combe B, et al. Effectiveness and safety of abatacept in elderly patients with rheumatoid arthritis enrolled in the French Society of Rheumatology's ORA registry. *Rheumatol Oxf Engl.* mai 2016;55(5):874-82.
27. Soubrier M, Tatar Z, Couderc M, Mathieu S, Dubost J-J. Rheumatoid arthritis in the elderly in the era of tight control. *Drugs Aging.* nov 2013;30(11):863-9.
28. Souverein PC, Berard A, Van Staa TP, Cooper C, Egberts ACG, Leufkens HGM, et al. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart Br Card Soc.* août 2004;90(8):859-65.
29. Sugihara T, Harigai M. Targeting Low Disease Activity in Elderly-Onset Rheumatoid Arthritis: Current and Future Roles of Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Drugs Aging.* févr 2016;33(2):97-107.

30. Doran MF, Pond GR, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis Rheum.* mars 2002;46(3):625-31.
31. Kaipiainen-Seppänen O, Kautiainen H. Declining trend in the incidence of rheumatoid factor-positive rheumatoid arthritis in Finland 1980-2000. *J Rheumatol.* nov 2006;33(11):2132-8.
32. Cho S-K, Sung Y-K, Choi C-B, Cha H-S, Choe J-Y, Chung WT, et al. Do patients with elderly-onset rheumatoid arthritis have severe functional disability? *Semin Arthritis Rheum.* août 2012;42(1):23-31.
33. Fiche produit ENBREL [Internet]. [cité 5 juill 2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf
34. Fiche produit CIMZIA [Internet]. [cité 5 juill 2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf
35. Fiche produit HUMIRA [Internet]. [cité 5 juill 2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf
36. Fiche produit REMICADE [Internet]. [cité 5 juill 2018]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/1999/199908133334/anx_3334_fr.pdf
37. Fiche produit SIMPONI [Internet]. [cité 5 juill 2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf
38. Hyrich K, Symmons D, Watson K, Silman A, BSRBR Control Centre Consortium, British Society for Rheumatology Biologics Register. Baseline comorbidity levels in biologic and standard DMARD treated patients with rheumatoid arthritis: results from a national patient register. *Ann Rheum Dis.* juill 2006;65(7):895-8.
39. Filippini M, Bazzani C, Favalli EG, Marchesoni A, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, et al. Efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor in elderly patients with rheumatoid arthritis: an observational study. *Clin Rev Allergy Immunol.* avr 2010;38(2-3):90-6.
40. Genevay S, Finckh A, Ciurea A, Chamot A-M, Kyburz D, Gabay C, et al. Tolerance and effectiveness of anti-tumor necrosis factor alpha therapies in elderly patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 15 mai 2007;57(4):679-85.
41. Radovits BJ, Kievit W, Fransen J, van de Laar M a. FJ, Jansen TL, van Riel PLCM, et al. Influence of age on the outcome of antitumour necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* sept 2009;68(9):1470-3.
42. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen IT, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of

- clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum.* janv 2010;62(1):22-32.
43. Fleischmann R, Baumgartner SW, Weisman MH, Liu T, White B, Peloso P. Long term safety of etanercept in elderly subjects with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* mars 2006;65(3):379-84.
 44. Fleischmann RM, Baumgartner SW, Tindall EA, Weaver AL, Moreland LW, Schiff MH, et al. Response to etanercept (Enbrel) in elderly patients with rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of clinical trial results. *J Rheumatol.* avr 2003;30(4):691-6.
 45. Köller MD, Aletaha D, Funovits J, Pangan A, Baker D, Smolen JS. Response of elderly patients with rheumatoid arthritis to methotrexate or TNF inhibitors compared with younger patients. *Rheumatol Oxf Engl.* déc 2009;48(12):1575-80.
 46. Pers Y-M, Schaub R, Constant E, Lambert J, Godfrin-Valnet M, Fortunet C, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* janv 2015;82(1):25-30.
 47. Specker C. Safe and Effective Tocilizumab Therapy in Elderly Patients with Rheumatoid Arthritis [Internet]. ACR Meeting Abstracts. [cité 23 juin 2018]. Disponible sur: <https://acrabstracts.org/abstract/safe-and-effective-tocilizumab-therapy-in-elderly-patients-with-rheumatoid-arthritis/>
 48. Payet S, Soubrier M, Perrodeau E, Bardin T, Cantagrel A, Combe B, et al. Efficacy and safety of rituximab in elderly patients with rheumatoid arthritis enrolled in a French Society of Rheumatology registry. *Arthritis Care Res.* sept 2014;66(9):1289-95.
 49. Wendler J, Burmester GR, Sörensen H, Krause A, Richter C, Tony H-P, et al. Rituximab in patients with rheumatoid arthritis in routine practice (GERINIS): six-year results from a prospective, multicentre, non-interventional study in 2,484 patients. *Arthritis Res Ther.* 26 mars 2014;16(2):R80.
 50. Leon L, Gomez A, Vadillo C, Pato E, Rodriguez-Rodriguez L, Jover JA, et al. Severe adverse drug reactions to biological disease-modifying anti-rheumatic drugs in elderly patients with rheumatoid arthritis in clinical practice. *Clin Exp Rheumatol.* févr 2018;36(1):29-35.
 51. Soubrier M, Lahaye C, Tatar Z. Abatacept for Treatment of Rheumatoid Arthritis: Special Focus on the Elderly. *Drugs Aging.* mai 2018;35(5):379-87.
 52. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. janv 2016;68(1):1-26.
 53. Fong C. Tocilizumab, DMARDs, and glucocorticoids in rheumatoid arthritis — interim analysis of the German noninterventional study ICHIBAN | New Evidence [Internet]. [cité 5 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.newevidence.com/rheumatology/tocilizumab-dmards-and-glucocorticoids-in-rheumatoid-arthritis-interim-analysis-of-the-german-noninterventional-study-ichiban/>
 54. Pers Y-M, Fortunet C, Constant E, Lambert J, Godfrin-Valnet M, De Jong A, et al. Predictors of response and remission in a large cohort of rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in clinical practice. *Rheumatol Oxf Engl.* janv 2014;53(1):76-84.

55. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum.* sept 2002;46(9):2287-93.
56. Komano Y, Tanaka M, Nanki T, Koike R, Sakai R, Kameda H, et al. Incidence and risk factors for serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: a report from the Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients for Longterm Safety. *J Rheumatol.* juill 2011;38(7):1258-64.
57. Schneeweiss S, Setoguchi S, Weinblatt ME, Katz JN, Avorn J, Sax PE, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* juin 2007;56(6):1754-64.
58. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatol Oxf Engl.* janv 2011;50(1):124-31.
59. Curtis JR, Xie F, Chen L, Muntner P, Grijalva CG, Spettell C, et al. Use of a disease risk score to compare serious infections associated with anti-tumor necrosis factor therapy among high-versus lower-risk rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res.* oct 2012;64(10):1480-9.
60. Kawashima H, Kagami S-I, Kashiwakuma D, Takahashi K, Yokota M, Furuta S, et al. Long-term use of biologic agents does not increase the risk of serious infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* mars 2017;37(3):369-76.
61. Weinblatt ME et al. Safety of abatacept administered intravenously in treatment of rheumatoid arthritis: integrated analyses of up to 8 years of treatment from the aba... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 24 juin 2018]. Disponible sur: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=J+Rheumatol.+2013%3B40\(6\)%3A787%E2%80%93397](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=J+Rheumatol.+2013%3B40(6)%3A787%E2%80%93397)
62. Bathon JM, Fleischmann RM, Van der Heijde D, Tesser JR, Peloso PM, Chon Y, et al. Safety and efficacy of etanercept treatment in elderly subjects with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* févr 2006;33(2):234-43.
63. Beyaert R, Beaugerie L, Van Assche G, Brochez L, Renauld J-C, Viguier M, et al. Cancer risk in immune-mediated inflammatory diseases (IMID). *Mol Cancer.* 29 août 2013;12(1):98.
64. Askling J, Forel CM, Baecklund E, Brandt L, Backlin C, Ekbom A, et al. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis.* oct 2005;64(10):1414-20.
65. Askling J, Forel CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis.* oct 2005;64(10):1421-6.
66. Askling J, van Vollenhoven RF, Granath F, Raaschou P, Forel CM, Baecklund E, et al. Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapies: does the risk change with the time since start of treatment? *Arthritis Rheum.* nov 2009;60(11):3180-9.

67. Haynes K, Beukelman T, Curtis JR, Newcomb C, Herrinton LJ, Graham DJ, et al. Tumor necrosis factor α inhibitor therapy and cancer risk in chronic immune-mediated diseases. *Arthritis Rheum.* janv 2013;65(1):48-58.
68. Simon TA. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 24 juin 2018]. Disponible sur: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Arthritis+Res+Ther.+2015%3B15\(17\)%3A212](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Arthritis+Res+Ther.+2015%3B15(17)%3A212)
69. Huang J, Xie Y, Sun X, Zeh HJ, Kang R, Lotze MT, et al. DAMPs, ageing, and cancer: The « DAMP Hypothesis ». *Ageing Res Rev.* nov 2015;24(Pt A):3-16.
70. Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum.* sept 2007;56(9):2886-95.
71. Geborek P, Bladström A, Turesson C, Gulfe A, Petersson IF, Saxne T, et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis.* mai 2005;64(5):699-703.
72. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekblom A, Backlin C, Granath F, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* mars 2006;54(3):692-701.
73. Setoguchi S, Schneeweiss S, Avorn J, Katz JN, Weinblatt ME, Levin R, et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonist use and heart failure in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Am Heart J.* août 2008;156(2):336-41.
74. Solomon DH, Avorn J, Katz JN, Weinblatt ME, Setoguchi S, Levin R, et al. Immunosuppressive medications and hospitalization for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* déc 2006;54(12):3790-8.
75. Zhang J, Xie F, Yun H, Chen L, Muntner P, Levitan EB, et al. Comparative effects of biologics on cardiovascular risk among older patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* oct 2016;75(10):1813-8.
76. Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, Madsen OR, Olesen JB, Torp-Pedersen C, et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis.* juin 2011;70(6):929-34.
77. Lassere MN, Rappo J, Portek IJ, Sturgess A, Edmonds JP. How many life years are lost in patients with rheumatoid arthritis? Secular cause-specific and all-cause mortality in rheumatoid arthritis, and their predictors in a long-term Australian cohort study. *Intern Med J.* janv 2013;43(1):66-72.
78. Herrinton LJ, Liu L, Chen L, Harrold LR, Raebel MA, Curtis JR, et al. Association between anti-TNF- α therapy and all-cause mortality. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* déc 2012;21(12):1311-20.
79. Glossaire - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 24 juill 2018]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Glossaire/\(filter\)/E](http://ansm.sante.fr/Glossaire/(filter)/E)
80. Kirwan JR, Bijlsma JWJ, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 24 janv 2007;(1):CD006356.

81. Kavanaugh A, Wells AF. Benefits and risks of low-dose glucocorticoid treatment in the patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* oct 2014;53(10):1742-51.
82. 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.
83. Ethgen O, de Lemos Esteves F, Bruyere O, Reginster J-Y. What do we know about the safety of corticosteroids in rheumatoid arthritis? *Curr Med Res Opin.* sept 2013;29(9):1147-60.
84. Combe B, Benessiano J, Berenbaum F, Cantagrel A, Daurès J-P, Dougados M, et al. The ESPOIR cohort: a ten-year follow-up of early arthritis in France: methodology and baseline characteristics of the 813 included patients. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* oct 2007;74(5):440-5.
85. Roubille C, Rincheval N, Dougados M, Flipo R-M, Daurès J-P, Combe B. Seven-year tolerability profile of glucocorticoids use in early rheumatoid arthritis: data from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis.* nov 2017;76(11):1797-802.
86. Innala L, Berglin E, Möller B, Ljung L, Smedby T, Södergren A, et al. Age at onset determines severity and choice of treatment in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther.* 14 avr 2014;16(2):R94.
87. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(3):229.
88. Radner H. Multimorbidity in rheumatic conditions. *Wien Klin Wochenschr.* nov 2016;128(21-22):786-90.
89. van Onna M, Boonen A. The challenging interplay between rheumatoid arthritis, ageing and comorbidities. *BMC Musculoskelet Disord.* 26 avr 2016;17:184.
90. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* sept 2012;71(9):1524-9.
91. Gullick NJ, Scott DL. Co-morbidities in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* août 2011;25(4):469-83.
92. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* mars 2015;74(3):480-9.
93. Lake F, Proudman S. Rheumatoid arthritis and lung disease: from mechanisms to a practical approach. *Semin Respir Crit Care Med.* avr 2014;35(2):222-38.
94. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* juin 2010;62(6):1583-91.

95. Ungprasert P, Srivali N, Cheungpasitporn W, Davis Iii JM. Risk of incident chronic obstructive pulmonary disease in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* mai 2016;83(3):290-4.
96. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(2):R45.
97. Parikh-Patel A, White RH, Allen M, Cress R. Risk of cancer among rheumatoid arthritis patients in California. *Cancer Causes Control CCC.* août 2009;20(6):1001-10.
98. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, Smolen JS, Buch M, Gossec L, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* mars 2014;73(3):529-35.
99. van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JWJ, Leufkens HGM, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* oct 2006;54(10):3104-12.
100. He H, Liu Y, Tian Q, Papasian CJ, Hu T, Deng H-W. Relationship of sarcopenia and body composition with osteoporosis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* févr 2016;27(2):473-82.
101. Wallin K, Solomon A, Kåreholt I, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Midlife rheumatoid arthritis increases the risk of cognitive impairment two decades later: a population-based study. *J Alzheimers Dis JAD.* 2012;31(3):669-76.
102. Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Oxf Engl.* déc 2013;52(12):2136-48.
103. Covic T, Cumming SR, Pallant JF, Manolios N, Emery P, Conaghan PG, et al. Depression and anxiety in patients with rheumatoid arthritis: prevalence rates based on a comparison of the Depression, Anxiety and Stress Scale (DASS) and the hospital, Anxiety and Depression Scale (HADS). *BMC Psychiatry.* 24 janv 2012;12:6.
104. Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Comorbidity affects all domains of physical function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* févr 2011;50(2):381-8.
105. Ranganath VK, Maranian P, Elashoff DA, Woodworth T, Khanna D, Hahn T, et al. Comorbidities are associated with poorer outcomes in community patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* oct 2013;52(10):1809-17.
106. Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet Lond Engl.* 19 janv 2002;359(9302):248-52.
107. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis.* mars 2010;69(3):522-8.
108. Chatzimavridou-Grigoriadou V, Kanavidis P, Mathioudakis AG. Valvular-CHADS-VASc as a safer alternative to CHADS-VASc score. *Int J Cardiol.* 15 oct 2016;221:1051-2.

VII. SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Pr Benoit LE GOFF

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Dr Grégoire CORMIER

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIET

NOM : MICHAUT

PRENOM : Alexia

Titre de Thèse : Tolérance des biothérapies chez les patients de 75 ans et plus porteurs d'une polyarthrite rhumatoïde : cohorte rétrospective.

RESUME (10 lignes)

OBJECTIF : Évaluer la survenue des effets indésirables graves chez les patients de 75 ans et plus porteurs d'une polyarthrite par rapport aux patients de 65 ans.

METHODE : Il s'agissait d'une étude de cohorte multicentrique rétrospective avec appariement sur le sexe, le type de biothérapies initiale et le centre d'inclusion. Nous nous sommes basés sur le codage PMSI des cotations CIM-10 à savoir M05 et M06 du premier janvier 2013 au 31 décembre 2016.

RESULTATS : Un total de 160 patients étaient inclus, 80 patients de 65 à 74 ans et 80 patients de 75 ans et plus. En analyse univariée, la survenue d'un évènement indésirable grave était significativement associé à l'âge très âgé des patients de 75 ans et plus avec OR à 2,00 (IC 95% [1,03 ; 3,89] avec $p=0,0413$). En analyse multivariée, la survenue d'un évènement indésirable grave ajusté sur les antécédents de cancers, les doses de corticoïdes initiales et la dyslipidémie n'était plus significative avec OR ajusté à 1,23 (IC 95% [0,51 ; 2,93] avec $p=0,6433$).

CONCLUSION : Il n'y avait pas de différence significative quant à la survenue d'un évènement indésirable grave chez les patients « très âgés » ≥ 75 ans par rapport aux sujets « âgés » de 65 à 74 ans.

MOTS-CLES

Sujets très âgés – Biothérapie - Tolérance et efficacité - Effets indésirables sévères - Polyarthrite rhumatoïde