



HAL
open science

Etude des associations entre tabagisme passif, troubles du transit, alimentation et le risque de polyarthrite rhumatoïde dans la cohorte E3N

Yann Nguyen

► To cite this version:

Yann Nguyen. Etude des associations entre tabagisme passif, troubles du transit, alimentation et le risque de polyarthrite rhumatoïde dans la cohorte E3N. Santé publique et épidémiologie. Université Paris-Saclay, 2021. Français. NNT : 2021UPASR028 . tel-03690180

HAL Id: tel-03690180

<https://theses.hal.science/tel-03690180>

Submitted on 8 Jun 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Etude des associations entre tabagisme passif,
troubles du transit, alimentation et le risque
de polyarthrite rhumatoïde dans la cohorte
E3N

*Associations between passive smoking, gastro-intestinal disorders, diet, and
the risk of rheumatoid arthritis in the E3N cohort*

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n°570 : santé publique (EDSP)
Spécialité de doctorat : Santé Publique - Epidémiologie
Graduate School : Santé Publique. Référent : Faculté de médecine

Thèse préparée dans l'unité de recherche **CESP (Université Paris-Saclay, UVSQ, Inserm)**, sous
la direction de **Raphaèle SEROR**, PU-PH, Hôpital Bicêtre,
et la co-direction de **Marie-Christine BOUTRON-RUAULT**, directrice de recherche, université
Paris-Saclay

Thèse soutenue à Paris-Saclay, le 7 décembre 2021, par

Yann NGUYEN

Composition du Jury

Christian ROUX PU-PH, Hôpital Cochin	Président
Axel FINCKH PU-PH, Hôpitaux Universitaires de Genève	Rapporteur & Examineur
Alain SARAUX PU-PH, Hôpital de Brest	Rapporteur & Examineur
Mathilde TOUVIER DR, Université Paris XIII (INSERM 1153)	Examinatrice
Marie-Christine BOUTRON-RUAULT DR, université Paris Saclay (INSERM 1018)	Examinatrice
Raphaèle SEROR PU-PH, Hôpital Bicêtre, AP-HP	Directrice de thèse

Thèse réalisée en parallèle de l'activité clinique, et préparée dans le cadre de l'Ecole Doctorale de Santé Publique et réalisée au sein de l'équipe « Exposome et Hérité » du Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP), Inserm U1018 :

Gustave Roussy – Espace Maurice Tubiana

114 rue Edouard Vaillant

94 805 Villejuif cedex

RESUME

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie rhumatismale de physiopathologie complexe, où il semble exister une interaction entre des facteurs génétiques et des agents environnementaux. À ce jour, le tabagisme actif est le facteur de risque le plus connu de PR séropositive, en particulier chez les patients génétiquement prédisposés. D'autres facteurs environnementaux ont été étudiés, mais les résultats étaient rarement reproductibles, et souvent basés sur des études cas-témoins, sujettes à de nombreux biais.

L'objectif de ce projet doctoral était d'étudier les associations entre l'exposition au tabagisme passif dans l'enfance ou à l'âge adulte, les troubles du transit gastro-intestinal, ainsi que certains régimes alimentaires et le risque de PR dans une grande cohorte prospective de femmes françaises.

Pour ce faire, nous nous sommes basés sur les données de la cohorte française E3N-EPIC, suivant 98 995 femmes depuis 1990, initialement créée afin d'étudier les principaux facteurs de risque de cancer et de maladies chroniques chez les femmes. Elles ont été suivies à l'aide d'auto-questionnaires tous les deux ans.

Nous avons d'abord identifié 964 cas de PR dans la cohorte, après avoir conçu et validé différents algorithmes, pour améliorer la précision des diagnostics auto-rapportés de PR, souvent inexacts. Nos résultats suggèrent que l'exposition au tabagisme passif dans l'enfance et à l'âge adulte augmente le risque de PR, du même ordre de grandeur que le tabagisme actif. Par ailleurs, l'exposition au tabagisme passif dans l'enfance pourrait déclencher l'auto-immunité plus tôt. Basé sur de récentes études montrant le lien entre microbiote et PR, nous avons également évalué l'association entre les troubles du transit intestinal et le risque de PR. Nous avons constaté que la diarrhée chronique était associée à un risque accru de développement ultérieur de PR, en particulier chez les femmes exposées au tabac. Enfin, nous avons également étudié l'association entre le régime méditerranéen et le risque de PR et constaté qu'une forte adhésion à un régime méditerranéen pouvait réduire le risque de PR chez les femmes exposées au tabac, possiblement en contrebalançant l'effet oxydant de la cigarette.

Ce projet a ainsi mis en évidence d'autres facteurs environnementaux associés au risque de PR, à partir d'une grande cohorte prospective. Si nos résultats étaient confirmés dans d'autres études, ils pourraient avoir des implications importantes dans la compréhension de la physiopathologie de la PR et dans sa prévention, en particulier chez les personnes à haut risque tels que les apparentés de patients.

Mots clés : polyarthrite rhumatoïde, épidémiologie, facteur de risque, tabagisme passif, microbiote, troubles gastro-intestinaux, régime méditerranéen.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a rheumatic disease of complex pathophysiology. Both genetic factors and environmental agents interact in the pathogenesis by triggering autoimmunity. To date, only smoking has been a reproducibly reported risk factor for ACPA-positive RA, and particularly in genetically prone patients. Other environmental factors have been thought to be associated with the risk of RA. However, results were rarely reproducible, and often based on case-control studies, which are prone to recall bias.

The objective of this doctoral project was to study the relationships between passive smoking exposure in childhood or in adulthood, gastrointestinal disorders, dietary habits, and the risk of RA in a large prospective cohort of French women.

To achieve our objective, we used data from the French E3N-EPIC cohort, which enrolled 98,995 women since 1990 to study the main risk factors for cancer and severe chronic conditions in women. They were prospectively followed with biennially self-administered questionnaires.

We first identified 964 cases of RA in the cohort, after devising and validating different algorithms, to improve the accuracy of the self-reported diagnoses of RA, which was often inaccurate. Our results suggested that passive smoking exposures in childhood and in adulthood increase the risk of RA, with the same magnitude as active cigarette smoking. If women were exposed to passive smoking in childhood, RA could occur earlier. Based on recent studies on microbiota and the risk of RA, we also assessed the association between gastro-intestinal disorders and the risk of RA. We found that chronic diarrhea was associated with an increased risk of subsequent RA development, particularly among ever-smokers. Finally, we also studied the association between a Mediterranean diet and the risk of RA and found that a strong adherence to a Mediterranean diet could reduce the risk of RA among ever-smoking women, counterbalancing the oxidant effect of tobacco.

This project highlighted other environmental factors associated with the risk of RA, based on a prospective cohort study. If replicated and confirmed in future research, these findings may ultimately have important implications in the understanding of RA pathophysiology and in RA prevention, especially in high-risk individuals, such as relatives of patients.

Keywords: rheumatoid arthritis, epidemiology, risk factor, passive smoking, microbiota, gastro-intestinal disorders, Mediterranean diet

REMERCIEMENTS

Au président du jury, Professeur Christian Roux, de me faire le grand honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie également de l'accueil que vous m'avez réservé au sein de votre équipe de recherche de l'université de Paris, pour, je l'espère, de très beaux futurs projets.

A ma directrice de thèse, Professeur Raphaële Seror, de m'avoir accueilli dans le monde de l'épidémiologie des maladies rhumatismales, et de m'avoir encadré depuis mon master 2 dans ce beau projet, à la fois sur le plan scientifique, et sur le plan humain. Je te remercie pour la confiance que tu m'as accordée au cours de ces années, et j'ai hâte de poursuivre avec toi tous les différents projets à venir.

A ma co-directrice de thèse, Docteur Marie-Christine Boutron-Ruault, de m'avoir accueilli au sein de l'équipe E3N depuis le master jusqu'à la thèse et de m'avoir encadré. Je te remercie pour toutes ces idées que tu nous as apportées, et de m'avoir partagé ton expérience. J'ai énormément appris à tes côtés.

Aux membres du jury, Docteur Mathilde Touvier, Professeur Axel Finckh, et Professeur Alain Saraux, de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse. Merci de votre bienveillance, et de nous faire partager votre expertise dans vos domaines respectifs, qui ont permis d'améliorer mon travail de thèse. J'espère que nous aurons l'occasion de partager des projets de recherche à l'avenir.

A l'équipe du service de Médecine Interne de l'hôpital Beaujon, merci de m'avoir soutenu pendant mes deux premières années de clinicat, et de m'avoir permis de réaliser mon projet de thèse en parallèle. Merci au Professeur Bruno Fantin pour votre confiance depuis mon externat. A Agnès et Victoire, c'est un plaisir de travailler à vos côtés, à Nadia pour ta gentillesse, et ta bonne humeur, et à Virginie, notre modèle à suivre. J'ai hâte de vous retrouver dans quelques années. A mes super co-chefs Geoffrey et Annabelle, d'avoir enchanté mon clinicat, et à Cléa qui nous a rejoints pour mes six derniers mois. A tous mes internes, c'était un plaisir de travailler avec vous.

A l'équipe du service de Médecine Interne de l'hôpital Cochin, que je rejoins tout juste, notamment à Luc Mouthon, Nathalie, Benjamin, Pascal, Alexis, Véronique, Xavier. Au Professeur Loïc Guillevin de m'avoir fait confiance et de m'avoir tant appris.

A l'équipe du service de Rhumatologie de l'hôpital Bicêtre, notamment au Professeur Xavier Mariette, de m'avoir donné le goût pour la rhumatologie et l'immunologie, et de m'avoir fait confiance pour Corimmuno.

A tous les membres de l'équipe Exposome et Hérité, de m'avoir accueilli pendant mon master 2 et ma thèse, avec qui j'ai passé des moments si enrichissants en particulier Gaëlle, Juliette, Amandine, Adrian, Lionel, Hanane, Douae, Yahya, Sofiane, Iris, Noëlle, Roselyn, Camille, Nathalie, Gianluca, Fanny, Connor, Pascale, Lyan, Sabine et également François et Sophia que j'ai eu l'honneur de co-encadrer.

A tous mes anciens collègues, médicaux ou paramédicaux, qui ont contribué à enchanter mon internat et mon clinicat. Je pense notamment aux « Coquelicots », Priscille, Laure, Faustine, Annabelle et Julien pour ce semestre riche en émotions, à la « CDD », Geoffrey, Thibaud, Tomas, ou encore à Pauline. A mes collègues d'escalade, Aurélien, Johan, et Ségolène pour toutes ces soirées sportives.

A mes parents, d'être présents à mes côtés depuis le début, et de m'avoir toujours soutenu dans toutes circonstances, qu'elles soient scolaires, professionnelles ou personnelles, je vous en suis éternellement reconnaissant et j'espère continuer à vous rendre fiers. A Viviane, pour ta présence et ta joie de vivre, et ton soutien depuis notre enfance. A toute ma famille, mon grand-père, mes tantes, oncles et cousins, à mon beau-frère Franklin. A Arthur, tu grandis si vite. A Choupou, pour toutes ces années de bonheur que tu nous as apportées, repose en paix maintenant.

A mes amis, notamment aux Abitours, Myrto, Fleur, Agnès, Elsa, Ariane, Violette, Aurélie B., Aurélie W., Fanny, Adèle, Thomas, Florent, Tenzin, d'être là pour moi depuis le début et pour votre soutien sans faille, et de faire en sorte que depuis près de dix-sept ans, notre amitié dure toujours. Aux Kikinous, Daphné, Elise, Jasmine, Lauréline, Marion, Guillaume, Johan, Sélim, Loïc, Nicolas, mais également à Harry, d'avoir enchanté mes années à l'université, dans les meilleurs moments comme les plus durs, et d'être toujours présents aujourd'hui. A Anne, Camille, Julia, Rémi et Benjamin, pour notre amitié depuis nos longues soirées de conférence d'internat. A Edwige, Bérangère, Florian, Maxence, MS, pour tous ces beaux moments passés ensemble.

A Amaury.

1. Publications

a. Articles publiés en lien avec le travail doctoral

Nguyen Y, Salliot C, Gusto G, Descamps E, Mariette X, Boutron-Ruault MC, Seror R. Improving accuracy of self-reported diagnoses of rheumatoid arthritis in the French prospective E3N-EPIC cohort: a validation study. *BMJ Open*. 2019 Dec 16;9(12):e033536.

Nguyen Y, Mariette X, Salliot C, Gusto G, Boutron-Ruault MC, Seror R. Chronic diarrhoea and risk of rheumatoid arthritis: findings from the French E3N-EPIC Cohort Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Dec 1;59(12):3767–3775.

Nguyen Y, Salliot C, Gelot A, Gambaretti J, Mariette X, Boutron-Ruault MC, Seror R. Mediterranean Diet and Risk of Rheumatoid Arthritis: Findings From the French E3N-EPIC Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Jan;73(1):69–77.

Salliot C*, **Nguyen Y***, Boutron-Ruault MC, Seror R. Environment and Lifestyle: Their Influence on the Risk of RA. *J Clin Med*. 2020 Sep 26;9(10):3109. (*co-premiers auteurs)

b. Articles en préparation

Nguyen Y, Salliot C, Gelot A, Mariette X, Boutron-Ruault MC, Seror R. Passive smoking in childhood and adulthood and Risk of Rheumatoid Arthritis: Findings From the French E3N-EPIC Cohort Study. *Under review*

Nguyen Y, Salliot C, Boutron-Ruault MC, Seror R. Fish consumption and risk of rheumatoid arthritis: findings from the E3N-EPIC cohort study. *Under review*

c. Autres publications en lien avec la thématique de thèse

Salliot C, **Nguyen Y**, Gusto G, Gelot A, Gambaretti J, Mariette X, Boutron-Ruault MC, Seror R. Female hormonal exposures and risk of rheumatoid arthritis in the French E3N-EPIC cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Feb 6:keab101.

Nguyen Y, Sigaux J, Letarouilly JG, Sanchez P, Czernichow S, Flipo RM, Soubrier M, Semerano L, Seror R, Sellam J, Daïen C. Efficacy of Oral Vitamin Supplementation in Inflammatory Rheumatic Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2020 Dec 30;13(1):107.

Letarouilly JG, Sanchez P, **Nguyen Y**, Sigaux J, Czernichow S, Flipo RM, Sellam J, Daïen C. Efficacy of Spice Supplementation in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review. *Nutrients*. 2020 Dec 11;12(12):3800.

d. Autres publications en dehors du cadre du projet durant la durée de préparation de la thèse

Sokal A, Barba-Spaeth G, Fernández I, Broketa M, Azzaoui I, de La Selle A, Vandenberghe A, Fourati S, Roeser A, Meola A, Bouvier-Alias M, Crickx E, Languille L, Michel M, Godeau B, Gallien S, Melica G, **Nguyen Y**, Zarrouk V, Canoui-Poitaine F, Noizat-Pirenne F, Megret J, Pawlotsky J-M, Fillatreau S, Bruhns P, Rey FA, Weill J-C, Reynaud C-A, Chappert P, Mahévas M. mRNA vaccination of naive and COVID-19-recovered individuals elicits potent memory B cells that recognize SARS-CoV-2 variants, *Immunity*. 2021

Sokal A, Chawki S, **Nguyen Y**, Sauvanet A, Ponsot P, Maire F, Fantin B, de Lastours V. Specificities of acute cholangitis in patients with cancer: a retrospective comparative study of 130 episodes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 Aug 20.

Nguyen Y, Huynh S, de Clippele D, Vignon-Pennamen MD, Petit A, Frumholtz L. Multicentric reticulohistiocytosis associated with organizing pneumonia. *Joint Bone Spine*. 2021 Apr 20:105192.

CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO- ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Mar;9(3):295–304.

Chassagnon G, Vakalopoulou M, Battistella E, Christodoulidis S, Hoang-Thi TN, Dangeard S, Deutsch E, Andre F, Guillo E, Halm N, El Hajj S, Bompard F, Neveu S, Hani C, Saab I, Campredon A, Koulakian H, Bennani S, Freche G, Barat M, Lombard A, Fournier L, Monnier H, Grand T, Gregory J, **Nguyen Y**, Khalil A, Mahdjoub E, Brillet PY, Tran Ba S, Bousson V, Mekki A, Carlier RY, Revel MP, Paragios N. AI-driven quantification, staging and outcome prediction of COVID-19 pneumonia. *Med Image Anal*. 2021 Jan;67:101860.

Sesé L, **Nguyen Y**, Giroux Leprieur E, Annesi-Maesano I, Cavalin C, Goupil de Bouillé J, Demestier L, Dhote R, Tandjaoui-Lambiotte Y, Bauvois A, Pépin M, Curac S, Beaune S, Duchemann B, Nunes H. Impact of socioeconomic status in patients hospitalised for COVID-19 in the Greater Paris area. *Eur Respir J*. 2020 Dec 24;56(6):2002364

Nguyen Y, Puéchal X; French Vasculitis Study Group. Reply to the comment on: Microscopic polyangiitis: clinical characteristics and long-term outcomes of 378 patients from the French

Vasculitis Study Group Registry by Nguyen et al. *Clin Exp Rheumatol*. 2021 Jan-Feb;39 Suppl 128(1):9–10.

Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P; CORIMUNO-19 Collaborative Group. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021 Jan 1;181(1):32–40.

Nguyen Y, Stirnemann J, Belmatoug N. Maladie de Gaucher [Gaucher disease]. *Rev Prat*. 2020 Apr;70(4):416–420. French.

Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, Doucet L, Berkani S, Olios E, Mallart E, Corre F, Zarrouk V, Moyer JD, Galy A, Honsel V, Fantin B, **Nguyen Y**. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect*. 2020 Dec;81(6):e4–e6.

Abisror N, **Nguyen Y**, Marozio L, Esteve Valverde E, Udry S, Pleguezuelo DE, Billoir P, Mayer-Pickel K, Urbanski G, Zigon P, De Moreuil C, Hoxha A, Bezanahary H, Carbillon L, Kayem G, Bornes M, Yelnik C, Johanet C, Nicaise-Roland P, Lambert M, Salle V, Latino OJ, Hachulla E, Benedetto C, Bourrienne MC, Benhamou Y, Alijotas-Reig J, Fain O, Mekinian A; European Forum on Antiphospholipid Antibodies. Obstetrical outcome and treatments in seronegative primary APS: data from European retrospective study. *RMD Open*. 2020 Aug;6(2):0.

Nguyen Y, Corre F, Honsel V, Curac S, Zarrouk V, Burtz CP, Weiss E, Moyer JD, Gauss T, Grégory J, Bert F, Trichet C, Peoc'h K, Vilgrain V, Rebours V, Fantin B, Galy A. A nomogram to predict the risk of unfavourable outcome in COVID-19: a retrospective cohort of 279 hospitalized patients in Paris area. *Ann Med*. 2020 Nov;52(7):367–375.

Grégory J, Raynaud L, Galy A, Corre F, Bijot JC, **Nguyen Y**, Vilgrain V. Extension of COVID-19 pulmonary parenchyma lesions based on real-life visual assessment on initial chest CT is an independent predictor of poor patient outcome. *Infect Dis (Lond)*. 2020 Nov;52(11):838–840.

Nguyen Y, Corre F, Honsel V, Curac S, Zarrouk V, Fantin B, Galy A. Applicability of the CURB-65 pneumonia severity score for outpatient treatment of COVID-19. *J Infect*. 2020 Sep;81(3):e96–e98.

Nguyen Y, Pagnoux C, Karras A, Quéméneur T, Maurier F, Hamidou M, Le Quellec A, Chiche NJ, Cohen P, Régent A, Lifermann F, Mékinian A, Khouatra C, Hachulla E, Pourrat J, Ruivard M, Godmer P, Viallard JF, Terrier B, Mouthon L, Guillevin L, Puéchal X; French Vasculitis Study Group. Microscopic polyangiitis: Clinical characteristics and long-term outcomes of

378 patients from the French Vasculitis Study Group Registry. *J Autoimmun.* 2020 Aug;112:102467.

Nguyen Y, Stirnemann J, Lautredoux F, Cador B, Bengherbia M, Yousfi K, Hamroun D, Astudillo L, Billette de Villemeur T, Brassier A, Camou F, Dalbies F, Dobbelaere D, Gaches F, Leguy-Seguain V, Masseau A, Pers YM, Pichard S, Serratrice C, Berger MG, Fantin B, Belmatoug N, On Behalf Of The French Evaluation Of Gaucher Disease Treatment Committee. Immunoglobulin Abnormalities in Gaucher Disease: an Analysis of 278 Patients Included in the French Gaucher Disease Registry. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 13;21(4):1247.

Yelnik CM, **Nguyen Y**, Le Guern V, Hachulla E, Lambert M. Thrombocytopenia in primary antiphospholipid syndrome, a marker of high-risk patients? *Eur J Intern Med.* 2020 Apr;74:106–107.

Le Baut G, Kirchgessner J, Amiot A, Lefevre JH, Chafai N, Landman C, Nion I, Bourrier A, Delattre C, Martineau C, Sokol H, Seksik P, **Nguyen Y**, Marion Y, Lebreton G, Carbonnel F, Viennot S, Beaugerie L; Saint Antoine IBD Network. A Scoring System to Determine Patients' Risk of Colectomy Within 1 Year After Hospital Admission for Acute Severe Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jan 10:S1542–3565(20)30029–X.

Senard O, Lafaurie M, Lesprit P, **Nguyen Y**, Lescure X, Therby A, Fihman V, Oubaya N, Lepeule R. Efficacy of cefoxitin versus carbapenem in febrile male urinary tract infections caused by extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: a multicenter retrospective cohort study with propensity score analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020 Jan;39(1):121–129.

Delaval L, Daumas A, Samson M, Ebbo M, De Boysson H, Liozon E, Dupuy H, Puyade M, Blockmans D, Benhamou Y, Sacré K, Berezne A, Devilliers H, Pugnet G, Maurier F, Zénone T, de Moreuil C, Lifermann F, Arnaud L, Espitia O, Deroux A, Grobost V, Lazaro E, Agard C, Balageas A, Bouiller K, Durel CA, Humbert S, Rieu V, Roriz M, Souchaud-Debouverie O, Vinzio S, **Nguyen Y**, Régent A, Guillevin L, Terrier B. Large-vessel vasculitis diagnosed between 50 and 60 years: Case-control study based on 183 cases and 183 controls aged over 60 years. *Autoimmun Rev.* 2019 Jul;18(7):714–720.

Nguyen Y, Stirnemann J, Belmatoug N. La maladie de Gaucher : quand y penser ? [Gaucher disease: A review]. *Rev Med Interne.* 2019 May;40(5):313–322. French.

2. Communications

- a. Communications orales

Nguyen Y, Salliot C, Gelot A, Mariette X, Boutron-Ruault MC, Seror R. Passive smoking in childhood and adulthood and Risk of Rheumatoid Arthritis: Findings from the French E3N-EPIC Cohort Study. Congrès européen de l'EULAR 2021. Présentation en session plénière d'ouverture. Récompensé par le prix « EULAR *Abstract Award - Clinical Science* ».

Nguyen Y, Salliot C, Gelot A, Gambaretti J, Mariette X, Boutron-Ruault MC, Seror R. Un régime méditerranéen est associé à une diminution du risque de polyarthrite rhumatoïde chez les femmes fumeuses : données de la cohorte prospective E3N. 32ème congrès français de rhumatologie, décembre 2019, Paris, France

Nguyen Y, Salliot C, Gusto G, Descamps E, Mariette X, Boutron-Ruault MC, Seror R. Validation et incidence des cas de polyarthrite rhumatoïde dans la cohorte E3N. 31ème congrès français de rhumatologie, décembre 2018, Paris, France

Nguyen Y, Mariette X, Salliot C, Gusto G, Boutron-Ruault MC, Seror R. Troubles du transit intestinal et risque de polyarthrite rhumatoïde : données issues de la cohorte E3N. 31ème congrès français de rhumatologie, décembre 2018, Paris, France.

b. Communications affichées

Nguyen Y, Salliot C, Gusto G, Descamps E, Mariette X, Boutron-Ruault MC, Seror R. Validation process of cases of rheumatoid arthritis in a large prospective cohort of French adult women: the E3N cohort. EULAR Annual European Congress of Rheumatology, mai 2019, Madrid, Espagne

Nguyen Y, Salliot C, Gelot A, Gambaretti J, Mariette X, Boutron-Ruault MC, Seror R. Adherence to the Mediterranean diet and risk of rheumatoid arthritis in the French prospective E3N cohort study. EULAR Annual European Congress of Rheumatology, mai 2019, Madrid, Espagne

c. Participation à des communications en tant que co-auteur

Sigaux J, Mathieu S, **Nguyen Y**, Sanchez P, Letarouilly JG, Soubrier M, Czernichow S, Flipo RM, Sellam J, Daïen C. Impact of Type, Dose and Duration of Oral Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation on Disease Activity in Inflammatory Rheumatic Diseases: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. American College of Rheumatology Congress, novembre 2021

Salliot C, **Nguyen Y**, Mariette X, Gelot A, Boutron-Ruault MC, Seror R. The association between body shapes and body shape trajectories and the risk of Rheumatoid Arthritis in the

French E3N cohort EULAR Annual European Congress of Rheumatology, juin 2021, Paris, France

Salliot C, **Nguyen Y**, Gambaretti J, Gelot A, Mariette X, Boutron-Ruault MC, Seror R. Early Menopause and/or Duration of Menopausal Hormonal Treatment May Increase the Risk of Rheumatoid Arthritis in Tobacco Exposed Women: Results of the E3N Cohort. EULAR Annual European Congress of Rheumatology, mai 2019, Madrid, Espagne

3. Co-encadrement d'étudiants

François Barde, Master 2 Méthodologie et Statistiques en Recherche Biomédicale, 2020-2021. Cardiovascular risk factors and risk of giant cell arteritis/polymyalgia: results from the French E3N-EPIC cohort study. INSERM U1018.

Sophia Ascione, Master 2 Méthodologie et Statistiques en Recherche Biomédicale, 2020-2021. Coffee, decaffeinated coffee, tea, and alcohol consumption and risk of Rheumatoid Arthritis: results from the French E3N-EPIC cohort study. INSERM U1018.

4. Réponse à des appels à projets

Prix de recherche pour les sciences de l'alimentation : « Modes de Vie, Alimentation et Nutrition », Fondation pour la Recherche Médicale – Fondation Danone – 2021. « *Alimentation, mode de vie et risque de polyarthrite rhumatoïde dans la cohorte européenne EPIC* ». Lettre d'intention acceptée.

TABLE DES MATIERES

RESUME.....	1
ABSTRACT	2
REMERCIEMENTS	3
VALORISATION SCIENTIFIQUE.....	5
1. Publications	5
2. Communications	8
3. Co-encadrement d'étudiants	10
4. Réponse à des appels à projets.....	10
TABLE DES MATIERES.....	11
LISTE DES FIGURES.....	13
LISTE DES TABLES.....	14
LISTE DES ANNEXES.....	16
GLOSSAIRE.....	16
PARTIE I : INTRODUCTION GENERALE	18
1. La polyarthrite rhumatoïde (PR)	18
2. Physiopathologie de la PR	20
3. Justification et objectifs de la thèse	37
PARTIE II : MATERIEL ET METHODES	40
1. La cohorte E3N	40
2. Analyses statistiques	49
PARTIE III : IDENTIFICATION DES CAS DE PR DANS LA COHORTE E3N	53
1. Introduction.....	53
2. Méthodes	54
3. Résultats.....	59
4. Discussion.....	66
PARTIE IV : TABAGISME PASSIF ET RISQUE DE PR.....	70
1. Introduction.....	70
2. Méthodes	70
3. Résultats.....	72
4. Discussion.....	79
PARTIE V : TROUBLES DU TRANSIT ET RISQUE DE PR.....	80
1. Introduction.....	80
2. Méthodes	81
3. Résultats.....	83
4. Discussion.....	88
PARTIE VI : PROFILS ALIMENTAIRES ET RISQUE DE PR	92
1. Introduction.....	92
2. Méthodes	92
3. Résultats.....	95
4. Discussion.....	104
PARTIE VII. DISCUSSION GENERALE	107

1. Résumé des principaux résultats	107
2. Impact de ces résultats	108
3. Perspectives de recherche	108
BIBLIOGRAPHIE	112
ANNEXES	132

LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Main de polyarthrite rhumatoïde avec déformation, d'après James Heilman (licence CC BY-SA 3.0).....	18
Figure 2. Les différentes phases de développement de la polyarthrite rhumatoïde, adapté de Mankia et al. (17)	20
Figure 3. Acteurs, mécanismes et organisation temporelle de la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde (150)	35
Figure 4. Odds ratios (OR) pour la polyarthrite rhumatoïde ACPA + selon la combinaison entre l'intensité du tabagisme (en paquets-année, p.y.) et le nombre d'allèles de l'épitope partagé (SE) (156).....	36
Figure 5. Données recueillies par auto-questionnaires dans la cohorte E3N.....	42
Figure 6. Présentation des études E3N et E4N	44
Figure 7. Carte des centres EPIC.....	45
Figure 8. Questionnaire alimentaire : exemple de question	46
Figure 9. Extrait de la partie quantitative du questionnaire alimentaire	46
Figure 10. Partie qualitative du questionnaire alimentaire	47
Figure 11. Question sur le tabagisme passif dans l'enfance	48
Figure 12. Question sur le transit intestinal (Q3).....	48
Figure 13. Questions relatives aux rhumatismes inflammatoires chroniques dans les questionnaires de suivi.....	55
Figure 14. Diagramme de flux de l'étude de validation	60
Figure 15. Incidence brute de polyarthrite rhumatoïde dans la cohorte E3N en France	66
Figure 16. Question sur le tabagisme passif dans l'enfance	71
Figure 17. Diagramme de flux sur l'étude du tabagisme passif	73
Figure 18. Risque de PR incidente et âge au début de la PR en fonction du statut tabagique et de l'exposition au tabagisme passif (SP) pendant l'enfance et/ou à l'âge adulte.	77
Figure 19. Diagramme de flux de l'étude des troubles du transit intestinal	84
Figure 20. Diagramme de flux - étude sur les profils alimentaires	96
Figure 21. Risque absolu de polyarthrite rhumatoïde en fonction de l'exposition au tabac et du score d'adhésion au régime méditerranéen.....	104
Figure 22. EPIC Rheumatology working group.....	109
Figure 23. Calcul de l' <i>Healthy Lifestyle Index</i> , combinant 5 facteurs liés au mode de vie	111

LISTE DES TABLES

Tableau 1. Expositions inhalées (hors tabac), expositions professionnelles et risque de polyarthrite rhumatoïde : données de la littérature.	25
Tableau 2. Sélection d'études cas-témoins et de cohortes sur l'alimentation et le risque de polyarthrite rhumatoïde	28
Tableau 3. Taux de réponse aux différents questionnaires de l'étude E3N	41
Tableau 4. Résumé des études évaluant la valeur prédictive positive des diagnostics de PR auto-rapportés	54
Tableau 5. Algorithmes utilisés pour identifier les cas de polyarthrite rhumatoïde dans la cohorte E3N-EPIC	58
Tableau 6. Caractéristiques à l'inclusion de la population étudiée	61
Tableau 7. Concordance entre les maladies rhumatismales auto-rapportées et l'examen des dossiers médicaux	62
Tableau 8. Concordance entre PR auto-rapportée seule ou combinée au questionnaire RIC et à la base de données de remboursements médicamenteux avec examen des dossiers.....	63
Tableau 9. Autre diagnostic retenu pour les faux positifs détectés par les algorithmes	64
Tableau 10. Traitements des 38 cas de PR « faux négatifs » non détectés par l'algorithme de la base de données de remboursements médicamenteux.....	64
Tableau 11. Nombre de méthodes permettant d'identifier les 964 cas de PR	65
Tableau 12. Caractéristiques de la population d'étude en fonction de l'exposition au tabagisme passif dans l'enfance et à l'âge adulte (N=79 806).....	74
Tableau 13. Hazard ratios (intervalles de confiance à 95 %) associés au risque de polyarthrite rhumatoïde (PR) en fonction de l'exposition au tabagisme passif durant enfance dans la population globale (N = 79 806) et en fonction du statut tabagisme actif.....	75
Tableau 14. Hazard ratios (intervalles de confiance à 95 %) associés au risque de polyarthrite rhumatoïde (PR) en fonction de l'exposition au tabagisme passif à l'âge adulte dans la population globale (N = 79 806) et en fonction du statut tabagisme actif.....	76
Tableau 15. Âges moyens au diagnostic de PR en fonction du statut tabagique	78
Tableau 16. Caractéristiques de la population de l'étude portant sur le transit intestinal.....	85
Tableau 17. Hazard ratios (intervalles de confiance à 95 %) du risque de polyarthrite rhumatoïde en fonction transit intestinal.....	86
Tableau 18. Hazard ratios (intervalles de confiance à 95%) du risque de polyarthrite rhumatoïde en fonction du transit intestinal, selon le statut tabagique actif (N= 65 424).....	87
Tableau 19. Analyse de sensibilité excluant les cas incidents de PR diagnostiqués 2, 5, et 10 ans après le 3ème questionnaire	88
Tableau 20. Caractéristiques à l'inclusion de la population de l'étude sur l'alimentation et le risque de PR (N=62 629).....	97
Tableau 21. Rapports de risque (intervalles de confiance à 95 %) pour le risque de polyarthrite rhumatoïde (PR) par terciles de consommation alimentaire (N = 62 629)	98

Tableau 22. Rapports de risque (intervalles de confiance à 95 %) pour le risque de polyarthrite rhumatoïde (PR) en fonction de la consommation de poisson et selon le statut tabagique (N = 62 629).....	100
Tableau 23. Rapports de risque (intervalles de confiance à 95 %) pour le risque de polyarthrite rhumatoïde (PR) en fonction du score d'adhésion au régime méditerranéen (N = 62 629).....	101
Tableau 24. Rapports de risque (intervalles de confiance à 95 %) pour le risque de polyarthrite rhumatoïde séropositive (N=153) en fonction du score d'adhésion au régime méditerranéen.	103

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1. Autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés sur la cohorte E3N.....	132
Annexe 2. Avis favorable du comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé	134
Annexe 3. Questionnaire de validation spécifique	135
Annexe 4. Article 1 publié dans BMJ Open - Improving accuracy of self-reported diagnoses of rheumatoid arthritis in the French prospective E3N-EPIC cohort: a validation study.....	139
Annexe 5. Article 2 publié dans Rheumatology - Chronic diarrhoea and risk of rheumatoid arthritis: findings from the French E3N-EPIC Cohort Study.	148
Annexe 6. Article 3 publié dans Arthritis and Rheumatology - Mediterranean Diet and Risk of Rheumatoid Arthritis: Findings From the French E3N-EPIC Cohort Study.	157
Annexe 7. Article 4 publié dans Journal of Clinical Medicine - Environment and Lifestyle: Their Influence on the Risk of RA	165
Annexe 8. Article 5 en révision : Passive smoking in childhood and adulthood and Risk of Rheumatoid Arthritis: Findings From the French E3N-EPIC Cohort Study.	195
Annexe 9. Article 6 (Correspondance) en révision dans Journal of Clinical Medicine - Fish consumption and risk of rheumatoid arthritis: findings from the E3N-EPIC cohort study..	2166

GLOSSAIRE

ACPA *anticorps anti-peptides cycliques citrullinés*
ACR *American College of Rheumatology*
ANOVA *analysis of variance*
bac *baccalauréat*
bDMARDs *biologic disease-modifying antirhumatic drugs*
CIM *Classification internationale des maladies*
csDMARDs *conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs*
E3N *Etude Epidémiologique auprès de femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale*
EIRA *Epidemiologic Investigations of RA*
EP *épitope partagé*
EPIC *European Prospective investigation into Cancer and Nutrition*
EULAR *European league against rheumatism*
FR *facteur rhumatoïde*
HLA *antigènes des leucocytes humains*
HLI *Healthy Lifestyle Index*
HR *hazard ratio*
IMC *Indice de masse corporelle*
MET-h *Metabolic equivalent task en heure*
MGEN *Mutuelle Générale de l'Education Nationale*
MICI *Maladie inflammatoire chronique de l'intestin*
NHS *Nurses' Health Study*
OR *odds ratio*
PR *polyarthrite rhumatoïde*
RIC *rhumatisme inflammatoire chronique*
RR *risque relatif*
SNP *single-nucleotide polymorphisms*
SpA *spondyloarthritis*
TFI *Troubles fonctionnels intestinaux*
TP *tabagisme passif*
TPa *Tabagisme passif à l'âge adulte*
TPe *Tabagisme passif dans l'enfance*
tsDMARDs *targeted synthetic DMARDs*
VPN *valeur prédictive négative*
VPP *valeur prédictive positive*

PARTIE 1 : INTRODUCTION GENERALE

1. La polyarthrite rhumatoïde (PR)

1.1. Généralités

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est un rhumatisme inflammatoire chronique décrit par un médecin écossais William Cullen (1710-1790), sous le nom « d'arthrodynie » (1).

La PR est une maladie auto-immune, caractérisée par l'inflammation de la membrane synoviale des petites et moyennes articulations. En l'absence de diagnostic et de prise en charge précoces, la PR peut engendrer un handicap fonctionnel, par destruction articulaire, une altération de la qualité de vie et avoir un coût socio-économique (2).

Figure 1 - Main de polyarthrite rhumatoïde avec déformation, d'après James Heilman (licence CC BY-SA 3.0)



Depuis le début du XXI^e siècle, nous disposons d'une meilleure connaissance de sa physiopathologie, de nouveaux critères de classification aidant au diagnostic précoce, de tests immunologiques spécifiques, d'outils d'imagerie, ainsi que de thérapeutiques innovantes et efficaces sur les formes les plus sévères (2,3).

On distingue deux formes (ou phénotypes) de PR : celle avec des auto-anticorps détectés dans le sang (PR dite séropositive) et celle sans auto-anticorps (dite séronégative). Ces auto-anticorps sont les facteurs rhumatoïdes (FR, anticorps anti-gammaglobuline IgM) et les anti-CCP ou ACPA pour anticorps anti-peptides cycliques citrullinés. Les FR sont rencontrés dans 80% des PR mais sont peu spécifiques. Les ACPA sont en revanche très spécifiques (environ 95%) et ont une valeur pronostique. En effet un taux élevé d'ACPA est associé à un risque de

lésions structurales précoces. Sa présence et son taux sont donc pris en compte dans la stratégie thérapeutique.

Les recommandations des sociétés savantes encouragent le diagnostic précoce, et proposent des stratégies thérapeutiques basées sur la réponse attendue aux traitements (4,5). Les traitements de fond de la PR visent à éviter les poussées et les lésions articulaires irréversibles.

Il s'agit :

- des traitements de fond conventionnels synthétiques ou csDMARDs (*conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs*): méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine, azathioprine, hydroxychloroquine, sels d'or
- des biothérapies ou bDMARDs (biologic disease-modifying antirheumatic drugs) : anti-TNF α (etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab, et infliximab), anti-interleukine 6 (tocilizumab, sarilumab), anti-CTLA-4 (abatacept), ou anti-CD20 (rituximab)
- Plus récemment des traitements de fonds ciblés synthétiques ou tsDMARDs (targeted synthetic DMARDs) : inhibiteur de Janus kinases (tofacitinib, filgotinib, baricitinib, upadacitinib).

1.2. Epidémiologie descriptive

La PR est une pathologie hétérogène dans sa présentation et ses répartitions géographique et temporelle, ainsi que sa distribution par classes d'âge et selon le sexe. Elle est présente dans le monde entier. Son incidence et sa prévalence varient selon les pays, les latitudes, la méthodologie employée, ainsi que la définition utilisée de la PR.

En Europe du Nord et en Amérique du Nord, la prévalence est de l'ordre de 0.5 à 1.1 % et l'incidence de 20 à 50 cas/100 000 habitants (6–10). Des chiffres plus bas ont été mis en évidence dans les pays du sud (prévalence de 0,3 à 0,7%) et en Asie (0,2 à 0,3%) mais comparables à ceux des pays européens et d'Amérique du Nord dans une étude plus récente au Japon (prévalence de 0,6 à 1%) (7–9,11,12). Sa prévalence est particulièrement élevée dans certaines populations où le taux de consanguinité est important comme les Indiens Chipewa (6,8 %) et Pima (5,3 %) (9). Il existe donc un gradient Nord-Sud pour les prévalences et les incidences de la PR dans le monde. La latitude influencerait également l'âge de début de la PR : la PR survient en moyenne huit ans plus tôt chez les sujets vivant aux alentours du tropique du Cancer, comparativement aux sujets vivant dans des latitudes plus au Nord. À titre d'exemple l'âge moyen de début de la PR au Mexique est de 39 (± 12) ans et de 48 ($\pm 15,5$) ans au Canada (13,14). De plus, ces chiffres varient dans le temps avec une diminution de l'incidence de la PR au cours du temps pour certaines études et une stabilité ou une augmentation pour d'autres (8). Ceci pouvant être, en partie, expliqué par des différences méthodologiques et la définition utilisée afin d'identifier les cas de PR.

En France, une étude datant de 2001 situe la prévalence de la PR à 0,31% (intervalle de confiance à 95% [IC95%] 0,2–0,4%). Chez les femmes la prévalence était de 0,51% et de 0,09% chez l'homme à cette époque, soit un ratio de 3 à 4 femmes pour 1 homme ce qui est retrouvé dans d'autres populations. La prévalence varie selon les classes d'âge : la classe d'âge entre 65 et 74 ans à la prévalence la plus élevée (0,8% ; IC95% 0,36-1,39). En utilisant les données de la caisse primaire d'assurance maladie, l'incidence dans les années 1990 était de 20/100 000 habitants en France. On estime qu'il y aurait en France environ 300 000 patients atteints de PR (12,15,16).

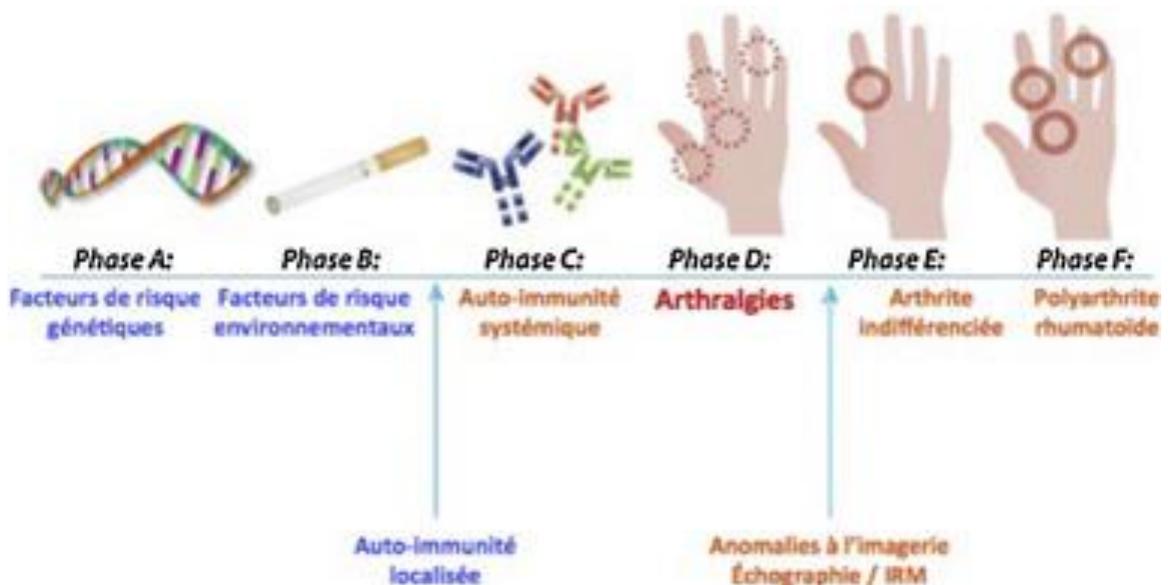
Les variabilités géographique et temporelle, ainsi que les distributions selon l'âge et le sexe ne peuvent être expliquées uniquement par des facteurs génétiques. Ces observations confortent l'existence de combinaison ou d'interaction gène-environnement.

2. Physiopathologie de la PR

En effet, la PR est une maladie complexe faisant intervenir, dans sa physiopathologie, une prédisposition génétique et des facteurs environnementaux, indispensables au déclenchement du conflit immunologique responsable des symptômes.

Il existe en effet une "phase préclinique" qui peut durer plusieurs années avant l'apparition des premiers symptômes articulaires et caractérisée par le développement de l'auto-immunité, comme en témoignent la présence d'ACPA et/ou de FR sériques bien avant le début des symptômes de PR (17,18).

Figure 2. Les différentes phases de développement de la polyarthrite rhumatoïde, adapté de Mankia et al. (17)



Nous allons aborder dans cette partie les gènes de susceptibilité, les facteurs environnementaux associés au développement de la PR et les interactions gène-environnement induisant une réponse auto-immune à l'origine de la maladie.

2.1. Rôle des facteurs génétiques

Les facteurs génétiques jouent un rôle indiscutable dans le développement d'une PR et sa sévérité. Entre 2 et 12% des sujets atteints de PR ont un apparenté du premier degré également atteint (19).

Le facteur génétique à risque de PR le mieux identifié se situe au sein de la région du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II. Il s'agit de certains allèles de susceptibilité appelés HLA-DRB1 (HLA pour antigènes des leucocytes humains) codant pour une séquence d'acides aminés appelée épitope partagé (EP) participant à la reconnaissance antigénique et à la présentation de certains antigènes (en particulier les protéines citrullinées) aux lymphocytes T (20,21). Plus de 80% des sujets atteints de PR ont un de ces allèles à risque (22). La contribution des allèles HLA-DRB1 est d'environ 40% pour les PR séropositives et de 2% pour les PR séronégatives (23).

Il a été également démontré un « effet dose » du nombre d'allèles de l'EP sur le risque de développer une PR. Ainsi, les sujets porteurs d'un seul allèle de l'EP ont un risque 3,5 fois supérieur de développer une PR séropositive comparativement aux sujets non porteurs de l'EP. Ce risque est multiplié par 6 chez les sujets homozygotes pour les allèles à risque (24).

Dans une moindre mesure (contribuant pour 5% de la part génétique), d'autres gènes de susceptibilité et variants (single-nucleotide polymorphisms, SNP) ont été identifiés et sont localisés à proximité des gènes du système immunitaire. À titre d'exemple, nous citerons certains polymorphismes de PTPN22 (protein tyrosine phosphatase non-receptor 22), CTLA-4, STAT4, etc., restreints aux PR séropositives, d'autres aux PR séronégatives tels que HLADRB103, IRF5, PADI4, etc. (24–28). À ce jour, plus d'une centaine de SNP ont été décrits comme associés à la PR (29).

Néanmoins la faible concordance (12 à 15 %) chez des jumeaux monozygotes souligne l'importance du rôle joué par les facteurs environnementaux (30).

2.2. Rôles de l'exposome

L'exposome est la totalité des expositions à des facteurs environnementaux que subit un organisme humain de sa conception à sa fin de vie en passant par le développement in utero. Il comprend les facteurs internes (par exemple : métabolisme, expositions hormonales endogènes, microbiote intestinal, composition corporelle...), les facteurs externes généraux (ex. : climat, niveau social, stress, environnement urbain-rural...) et spécifiques (ex. : tabagisme, régime alimentaire, expositions professionnelles, polluants...)

(31). L'implication de l'exposome dans la genèse de la PR est étayée par de nombreuses observations : deux tiers des sujets qui développent une PR sont des femmes, suggérant le rôle des hormones féminines ; les fluctuations d'incidences et d'âge des premiers symptômes dans le temps et selon la latitude ; ainsi que l'obésité, le statut socio-économique et le niveau d'éducation qui sont systématiquement associés au risque de PR (10,13,32–34). Ainsi de multiples facteurs environnementaux ont été incriminés dans le développement d'une PR, avec des résultats parfois discordants (25,35). Nous avons ainsi réalisé une revue narrative de la littérature, ayant donné lieu à un article (*Annexe 7*).

2.2.1. Tabagisme actif

Le tabagisme actif est probablement le facteur de risque environnemental le plus associé au développement de la PR, et le plus étudié. Une méta-analyse de Di Giuseppe *et al.* comprenait 3 cohortes prospectives et 7 études cas-témoins (36–46). Par rapport aux personnes n'ayant jamais fumé, le risque de développer une PR était augmenté de 26 % chez les personnes fumant entre 1 à 10 paquets-années (risque relatif [RR] 1,26 ; IC95% 1,14–1,39) et doublé chez celles fumant plus de 20 paquets-années (RR pour 21–30 paquets-années 1,94 ; IC95% 1,65–2,27 et RR pour >40 paquets-années 2,07 ; IC95% 1,15–3,73). De même, le risque de PR séropositive était statistiquement plus élevé (RR 2,47 ; IC95% 2,02–3,02) que celui de PR séronégative (RR 1,58 ; IC95% 1,15–2,18) lorsque l'on compare la catégorie de paquets-années la plus élevée à la catégorie la plus basse pour les études individuelles.

Le risque de PR associé au tabagisme était généralement plus élevé chez les hommes que chez les femmes (47). Il est intéressant de noter que l'association entre le tabagisme et la PR diminue après l'arrêt du tabac. Vingt ans après l'arrêt du tabac, l'association entre le tabagisme et la PR négative de l'ACPA n'était plus retrouvée, alors que l'association entre le tabagisme et le risque de PR séropositive persistait et restait liée à la dose cumulée de cigarettes (47–49).

Le mécanisme physiopathologique (cf. paragraphe 2.4) implique une inflammation locale de la muqueuse pulmonaire induite par le tabac et favorise l'expression de la peptidylarginine déiminase capable d'augmenter la citrullination des protéines, favorisant l'apparition d'auto-anticorps dirigés contre ces protéines citrullinées (ACPA) et le déclenchement de l'auto-immunité.

2.2.2. Autres expositions inhalées

Bien que la consommation de tabac ait diminué au cours des dernières décennies, l'incidence de la PR reste stable aux États-Unis (50–54). Devant l'implication de la muqueuse pulmonaire dans le développement de l'auto-immunité, d'autres substances inhalées autres que le tabac pourraient jouer un rôle dans la physiopathologie de la PR (55). Ce chapitre

résume les données de la littérature concernant les expositions professionnelles inhalées (silice, pesticides et autres) et la pollution atmosphérique (tableau 1).

Exposition à la silice

L'exposition à la silice est le deuxième facteur environnemental le plus documenté associé au risque de PR. Après ajustement sur le tabagisme actif, plusieurs études de cohorte et cas-témoins ont rapporté, chez les hommes, des associations entre la PR et certaines professions telles que les travailleurs du granit, et ceux travaillant dans le forage de roches et le concassage de pierres (51–54,56). Une seule étude cas-témoins a rapporté une association inverse entre l'exposition à la silice et le risque de PR chez les potiers, les travailleurs exposés au grès et matériaux réfractaires (céramiques, porcelaine, brique...) (57). Tout comme le tabagisme, l'exposition à la silice a été principalement associée à la PR séropositive (58,59). Dans un registre suédois d'hommes exposés à la silice dans des fonderies de fer, ceux employés pendant au moins un an avaient un risque accru de PR séropositive par rapport à la population générale (ratio standardisé d'incidence 1,70 ; IC95% 1,01–2,69), augmenté à 2,59 (IC 95% 0,24–4,76) en cas de forte exposition, avec une relation dose-réponse (60).

Il est intéressant de noter qu'un risque élevé de PR ACPA+ a été observé chez les fumeurs actifs exposés à la silice (Odds-ratio [OR] 7,36 ; IC95% 3,31–16,38), ce qui suggère une interaction entre ces deux expositions (58). D'autres études n'ont pas confirmé cette interaction silice-tabac (56,61).

Exposition aux pesticides

Deux grandes études suédoises n'ont pas identifié d'association entre les expositions professionnelles aux pesticides et le risque de PR (62,63). Cependant, dans une étude transversale menée parmi des hommes qui pulvérisaient des pesticides en Grèce, une exposition élevée (nombre total d'applications de pesticides tout au long de la vie) était associée à un surrisque de PR par rapport à une faible exposition : tout pesticide (OR 43 ; IC95% 3,09–600,67) ; pour les insecticides (OR 15,29 ; IC95% 1,24–189,02) ; et les fongicides (OR 14,3 ; IC95% 1,38–150,37) (64). « L'*Agricultural Health Study* » a fourni des informations sur l'utilisation de cinquante pesticides, avec leur durée et leur fréquence, et le risque de PR chez les agriculteurs et leurs conjoints. Parmi les hommes pulvérisant des pesticides, le fonofos, le carbaryl et le chlorimuron éthyle étaient associés à un risque accru de PR, mais pas le DDT ni le glyphosate. Des associations dose-dépendantes ont été observées pour l'atrazine, le toxaphène et le fonofos (65). Chez les conjoints d'agriculteurs, l'utilisation de tout pesticide, incluant le glyphosate, était marginalement associée à la PR, comparativement à l'absence d'exposition (66,67). Dans la cohorte américaine *Women's Health Initiative*, l'utilisation d'insecticides en milieu résidentiel ou dans le cadre professionnel était associée à la PR chez les femmes ménopausées ($P=0,0026$) (68). L'exposition aux pesticides et l'habitation dans une ferme pendant l'enfance augmenteraient le risque d'apparition de la PR à l'âge adulte chez les femmes (69).

Ces résultats contradictoires, concernant l'effet de pesticides sur le risque de PR, peuvent s'expliquer par les méthodologies des études, des biais de déclaration dans l'exposition

(principalement auto-rapportée), le moment et la fréquence de l'utilisation des pesticides, et d'éventuels facteurs de confusion non pris en compte.

Le tableau 1 résume également les *autres expositions professionnelles inhalées* potentiellement associées au risque de PR. Certaines professions seraient associées au risque de PR chez les hommes, comme travailler dans la construction de bâtiments (expositions aux poussières non siliceuses, aux solvants organiques, à l'amiante, à la vermiculite ou à l'asphalte) et l'agriculture (expositions aux engrais chimiques, aux solvants autres que l'essence, aux solvants de nettoyage ou aux animaux de ferme) (51,56,62,63,66,70–73). Chez les hommes, la poussière de charbon était associée à un risque élevé de PR et 33 % des cas de PR ont été attribués au travail dans les mines de charbon (53).

Même s'il existe moins de données dans la littérature, les travailleurs des transports (exposés aux huiles minérales), de l'acier, de l'industrie plastique (exposés au styrène), les militaires (exposés à la fumée des fosses de brûlage à l'air libre) et les travailleurs de l'électronique (exposés à des agents nocifs potentiels en suspension dans l'air) pourraient présenter un risque accru de PR (62,63,71,74–77). Chez les femmes, l'exposition professionnelle à la poussière de textile était associée à un risque accru de PR, avec une interaction potentielle avec l'épitope partagé (78).

La *pollution atmosphérique* est un mélange de polluants gazeux comprenant l'ozone (O₃), le monoxyde de carbone (CO), les particules fines (PM₁₀, PM_{2.5}), le dioxyde d'azote (NO₂) et le dioxyde de soufre (SO₂). Vivre à proximité d'une autoroute ou d'une route principale serait associé à une augmentation de 30 % du risque de PR, ce qui suggère une association possible entre PR et pollution atmosphérique (79,80). L'exposition intense à la poussière et à la fumée après les attaques terroristes du World Trade Center a eu pour conséquence l'augmentation du risque de maladies auto-immunes systémiques, principalement la PR (81). Cependant, aucune association significative n'a été mise en évidence entre PR et des niveaux élevés d'exposition aux NO₂, PM_{2.5}, PM₁₀ et SO₂, à l'exception d'une seule étude sans ajustement pour le tabagisme (79,82–84). Les niveaux d'O₃ et de CO pourraient également être associés à la PR (79,85). Ces résultats sont donc divergents et préliminaires, en raison de l'hétérogénéité dans la mesure de l'exposition à la pollution de l'air (adresses résidentielles avant ou au moment du diagnostic ou trafic et chauffage domestique), et les limites méthodologiques concernant le moment et la prise en compte des facteurs de confusion (tels que le tabagisme et le statut socio-économique).

Tableau 1. Expositions inhalées (hors tabac), expositions professionnelles et risque de polyarthrite rhumatoïde : données de la littérature.

Etude [Réf]	Méthodologie	Population, Professions	Effectifs (total ou cas/témoins)	HR/OR/RR ajustés* (IC95 %) pour la PR Commentaires
SILICE				
Klockars, 1987 (52)	Cohorte rétrospective Finlande	Travailleurs masculins du granit, 15-72 ans	1026 dont 35 PR	Pour la concentration de poussière et la pension d'invalidité pour la PR : RR = 5,08 (3,3–7,7) Ajustement sans le tabac
Turner, 2000 (57)	Cas-témoins britannique	Travailleurs de la poterie, du grès et des matériaux réfractaires nés entre 1916 et 1945	58/232	Durée de l'exposition à la silice par 10 ans, OR = 0,31 (0,16–0,61) Exposition cumulée/1000 (µg/m ³ par an), OR = 0,80 (0,64–1,02)
Olsson, 2004 (63)	Cas-témoins, Suède	Hommes, 16-75 ans, poussière de pierre et/ou de silice	176/630	OR = 1,8 (0,6–5,5) vs. non exposé
Stolt, 2005 (54)	Cas-témoins, Suède (Étude EIRA)	Hommes, 18-70 ans, Poussière de pierre, forage de roche ou concassage de pierre	276/276	OR = 2,2 (1,2–3,9) par rapport aux non exposés à la silice. OR = 3,0 (1,2–7,6) pour le forage de roches ou le concassage de pierres
Stolt, 2010 (58)	Cas-témoins, Suède (Étude EIRA)	Hommes, 18-70 ans, Poussière de pierre, forage de roche ou concassage de pierre	577/659	Toutes les PR : OR = 1,39 (0,98–1,96) PR ACPA+ : OR = 1,67 (1,13–2,48) PR ACPA- : OR = 0,98 (0,57–1,66) Forage de la roche : PR ACPA+ : OR = 2,34 (1,17–4,68) <i>Interaction entre le tabagisme et la silice</i>
Yahya, 2014 (59)	Cas-témoins, Malaisie (Étude MyEIRA)	Hommes, 18-70 ans, Poussière de pierre, forage de roche ou concassage de pierre	149/213	Toutes les PR, OR = 2,0 (0,9–4,6) PR ACPA+, OR = 2,4 (1,0–5,6) PR ACPA+ chez les fumeurs, OR = 7,5 (2,3–24,2)
Blanc, 2015 (56)	Cohorte rétrospective de l'industrie suédoise de la construction	Ouvriers du bâtiment de sexe masculin, 30-84 ans	240 983 dont 713 PR	RR = 1,33 (1,1–1,6) par rapport aux non exposés dans la population globale RR = 1,36 (1,1–1,7) chez les fumeurs Pas association chez les personnes n'ayant jamais fumé
Ilar, 2019 (51)	Cas-témoins, Suède (EIRA et registre national)	Travailleurs masculins et féminins, ≥18 ans	11 285/115 249	Toutes les PR, OR = 1,3 (1,2–1,5) PR séropositive, OR = 1,4 (1,2–1,5) PR séronégative, OR = 1,2 (1,0–1,4)
Schmajuk, 2019 (53)	Enquête téléphonique américaine à composition aléatoire	Hommes, exposition à la silice liée au travail	973 hommes	Silice vs. jamais : OR = 2,1 (1,1–3,9) Pas d'interaction avec le tabagisme
AUTRES POUSSIÈRES INORGANIQUES				
Blanc, 2015 (56)	Cohorte rétrospective de l'industrie suédoise de la construction	Ouvriers du bâtiment de sexe masculin, 30-84 ans	240 983 dont 713 PR	RR = 1,32 (1,1–1,6) par rapport aux non exposés dans la population globale RR = 1,42 (1,2–1,7) chez les fumeurs Aucune association chez les personnes n'ayant jamais fumé
POUSSIÈRE TEXTILE				
Too, 2016 (78)	Cas-témoins malaisien (étude MyEIRA)	Femmes, 18-70 ans	910/910 (≥96% non-fumeurs)	Toutes les PR, OR = 2,8 (1,6–5,2) PR ACPA+, OR = 2,5 (1,3–4,8) PR ACPA-, OR = 3,5 (1,7–7,0) Interaction avec les allèles EP concernant le risque de PR ACPA+ e (OR pour une double exposition 39,1 ; IC95% 5,1–297,5, proportion attribuable due à l'interaction 0,8 ; IC95% 0,5–1,2).
HUILE MINÉRALE				
Sverdrup, 2005 (77)	Cas-témoins suédois	18-70 ans, exposition professionnelle à toute huile minérale, huile de coupe, huile de moteur, huile de décoffrage, huile hydraulique et asphalte.	1419/1674	Toute huile minérale : Toutes les PR, RR = 1,3 (1,0–1,7) ; PR FR+ : RR = 1,4 (1,0–2,0) PR FR- : RR = 1,0 (0,6–1,5). Huile hydraulique : Toutes les PR, RR = 1,4 (1,0–2,0) ; PR FR+ : RR = 1,5 (1,0–2,3) PR FR- : RR = 1,2 (0,7–2,1).

Etude [Réf]	Méthodologie	Population, Professions	Effectifs (total ou cas/témoins)	HR/OR/RR ajustés* (IC95 %) pour la PR Commentaires
Aucune association avec l'huile de coupe, l'huile de moteur, l'huile de décoffrage et l'asphalte.				
STYRENE				
Hjuler Boudigaard, 2020 (75)	Registre national des fonds de pension danois (1979-2012)	Industrie du plastique	72 212 dont 527 PR (83% d'hommes)	Exposition cumulée au styrène (mg/m ² par an) : Pour une exposition élevée (≥68 vs. ≤17), RR = 1,95 (1,05–6,61) pour une PR séropositive chez les femmes.
PESTICIDES/INSECTICIDES				
Meyer, 2017 (65)	Cas-témoins dans l'étude sur la santé agricole (Iowa et Caroline du Nord)	Agriculteurs masculins (applicateurs de pesticides)	220/26 134	Fonofos (organophosphorés vs jamais), OR = 1,70 (1,22–2,37) Carbaryl (carbamate vs jamais), OR = 1,51 (1,03–2,23) Chlorimuron éthyl vs. jamais, OR = 1,45 (1,01–2,07) Des tendances exposition-réponse ont été observées pour les jours d'utilisation de l'atrazine et du toxaphène au cours de la vie.
Parks, 2016 (67)	Cas-témoins chez les conjoints de l'Agricultural Health Study	Conjoints d'agriculteurs	132/24 018	Toute utilisation de pesticide vs. jamais, OR = 1,4 (1,0–1,6) ; Manèbe/mancozèbe vs jamais, OR = 3,3 (1,5–7,1) ; glyphosate vs. jamais, OR = 1,4 (1,0–2,1) ; application d'engrais chimiques, OR = 1,7 (1,1–2,7) ; nettoyage avec des solvants, OR = 1,6 (1,1–2,4)
De Roos, 2005 (66)	Cas-témoins nichée dans l'étude sur la santé agricole	Femmes	135/675	Application de pesticides, OR = 1,8 (0,6–5,0) Fumées de soudage, OR = 1,8 (0,6–5,6)
Parks, 2018 (69)	Cas-témoins dans l'étude « Sister Study » aux États-Unis	Femmes, 35-74 ans Exposition aux pesticides pendant l'enfance	424/48 919	Les femmes déclarant avoir vécu dans une ferme pendant leur enfance uniquement : Utilisation personnelle de pesticides sur les cultures, OR = 1,8 (1,1–2,9) ; Contact avec le bétail et utilisation de pesticides. OR = 2,0 (1,2–3,3) ; Utilisation de pesticides sur les cultures et les animaux, OR = 2,0 (1,2–3,2)
AUTRES PROFESSIONS LIÉES AUX INHALATIONS				
Parks, 2019 (73)	Cohorte, Étude sur la santé agricole	Les encadreurs et leurs conjoints, aucune exposition agricole aux pesticides	49 406 dont 478 PR	Application régulière d'engrais chimiques, HR = 1,50 (1,11–2,02) Utilisation de solvants autres que l'essence, HR = 1,40 (1,09–1,80) Utilisation d'autres solvants de nettoyage, HR = 1,40 (1,09–1,80)
De Roos, 2005 (66)	Cas-témoins nichée dans l'étude sur la santé agricole	Les femmes, les agriculteurs et les soudeurs	135/675	Fumées de soudage, OR = 1,8 (0,6–5,6)
Ilar, 2018 (76)	Cas-témoins suédoise (étude EIRA)	Hommes et femmes, 18-70 ans, profession liée à des agents nocifs potentiels en suspension dans l'air	3 522/5 580	Pour la PR ACPA+ chez les hommes : Briqueurs/bétonneurs, OR = 2,9 (1,4–5,7) ; opérateurs de manutention, OR = 2,4 (1,3–4,4) ; travailleurs de l'électricité et de l'électronique, OR = 2,1 (1,1–3,8) Aucune profession liée à un agent atmosphérique n'était significativement associée à la PR chez les femmes
Olsson, 2000 (86)	Cas-témoins suédoise (monocentrique)	Hommes et femmes, 25-75 ans, divers agents nocifs aéroportés	422/859	Pour les hommes : Agriculteurs, OR = 1,8 (1,0–3,5) ; asphalteurs, OR = 14,0 (1,2–16,2) ; ouvriers du textile, OR = 2,0 (0,3–16,2)
Olsson, 2004 (63)	Cas-témoins, Suède Cas de PR de TIRA	Hommes et femmes, 16-75 ans, divers agents nocifs en suspension dans l'air	715 PR incidentes et prévalentes/ 2204 293 PR incidentes/ 346	Seulement chez les hommes (par rapport à l'absence d'exposition) : Conducteurs, travailleurs du fret et des transports, OR = 4,7 (1,4–16,3) ; agriculteurs et ouvriers agricoles ; OR = 2,2 (1,3–3,5) ; amiante, OR = 2,5 (1,0–6,8) Aucune association avec les huiles minérales et les pesticides. Association significative non linéaire avec la durée d'exposition aux engrais, aux cultures et/ou au fourrage.
Cappelletti, 2016 (74)	Cohorte rétrospective, Italie (1979-2009)	Hommes, sidérurgistes exposés à la poussière de fonderie	331	RR = 6,17 (2,0–19,0) Pas d'ajustement sur le tabagisme

Etude [Réf]	Méthodologie	Population, Professions	Effectifs (total ou cas/témoins)	HR/OR/RR ajustés* (IC95 %) pour la PR Commentaires
Lundberg, 1994 (62)	Cohorte rétrospective, Suède	Hommes et femmes nés entre 1905 et 1945, même profession depuis au moins 10 ans	375 035 hommes et 140 139 femmes, 1525 PR	Seulement chez les hommes : Agriculteurs, RR = 1,3 (1,0–1,6) ; peintres au pistolet et travailleurs de la laque, RR = 2,4 (1,1–5,4) ; ; travailleurs du béton et de la construction, RR = 1,4 (1,1–2,0) ; solvant organique (utilisation importante), RR = 1,2 (1,0–1,6) ; Aucun lien avec l'huile minérale, les pesticides, l'amiante, l'essence. Pas d'ajustement pour le tabagisme
Noonan, 2006 (72)	Cas-témoins niché, Lybie	Exposition à la vermiculite/amiante	7307 résidents, 129 PR	Exposition à l'amiante dans l'armée (vs. jamais), OR = 2,11 (1,04–4,30) Poussière d'exposition à la vermiculite (vs. jamais) ; OR = 1,65 (1,14–2,39) ≥65 ans travailleurs d'une compagnie minière de vermiculite, OR = 3,23 (1,31–7,96)
Jones, 2012 (70)	Cohorte prospective de l'armée américaine	Fumée des fosses d'incinération à ciel ouvert	18 848 avec 234 PR	<3 miles de la fosse vs. >3 miles, OR = 1,17 (0,83–1,64) Aucune association avec le nombre de jours d'exposition
Schmajuk, 2019 (53)	Enquête téléphonique américaine à composition aléatoire	Hommes, mineurs de charbon	973 hommes	Travail dans une mine de charbon (vs. jamais), OR = 3,6 (2,1–6,2) Pas d'effet d'interaction avec le tabagisme
POLLUTION DU TRAFIC				
Hart, 2009 (80)	Cohorte américaine (NHS I)	Infirmières, 30-55 ans, distance par rapport à une route principale comme marqueur de l'exposition à la pollution due au trafic routier	90 297 dont 687 PR	Distance de la route <50 m vs ≥200 m : Toutes les PR, HR = 1,31 (0,98–1,74) ; PR FR+ : HR = 1,44 (1,0–2,07) ; PR FR - : HR = 1,15 (0,73–1,83) Chez les non-fumeurs : HR = 1,62 (1,04–2,52)
De Roos, 2014 (79)	Cas-témoins nichée, Colombie Britannique	Distance résidentielle de l'autoroute ou de la route principale	1911/19 066	Distance de l'autoroute (résidence à ≤50 m vs. >150 m), OR = 1,37 (1,11–1,68) Distance d'une route principale (résidence ≤50 m vs. >150 m), OR = 1,02 (0,92–1,14)
POLLUTION DE L'AIR AMBIANT				
Shin, 2019 (85)	Cas-témoins nichée, Corée (2002-2014)	>20 ans, concentrations moyennes sur un an de la pollution atmosphérique estimées par les adresses résidentielles	444/1776	Ozone (vs. <37,66 ppb) : [37,66-39,70], OR = 1,17 (0,86–1,59) ; [39,70-42,11], OR = 1,45 (1,08–1,96) ; ≥42,11, OR = 1,35 (1,00–1,83) Monoxyde de carbone (vs. <465,34 ppb) : [465,34-50,7], OR = 1,74 (1,24–2,44) ; [509,7-552,25], OR = 1,83 (1,24–2,70) ; ≥552,25 : OR = 1,83 (1,11–3,01) Aucune association avec les PM ₁₀ , SO ₂ , NO ₂
Hart, 2013 (83)	Cohorte américaine (NHS)	Infirmières, 30-55 ans, niveaux extérieurs de PM ₁₀ et PM _{2,5} , SO ₂ et NO ₂	111 425 dont 858 PR	HR par intervalle interquartile : NO ₂ (15,3 µg/m ³), HR = 0,92 (0,85–1,0) ; PM _{2,5} (5 µg/m ³), HR = 0,94 (0,86–1,04) ; PM ₁₀ (7 µg/m ³), HR = 0,92 (0,85–0,99) ; SO ₂ (14 µg/m ³), HR = 0,99 (0,90–1,09)
Hart, 2013 (84)	Cas-témoins (EIRA, Suède)	18-70 ans, niveaux de PM ₁₀ , SO ₂ et NO ₂ , provenant du trafic et du chauffage domestique	1497/2536	OR par augmentation d'un quartile par rapport à la moyenne : NO ₂ (9 µg/m ³), OR = 0,98 (0,90–1,07) ; PM ₁₀ (2 µg/m ³), OR = 0,96 (0,88–1,04) ; SO ₂ (8 µg/m ³), OR = 1,01 (0,93–1,09)
De Roos, 2014 (79)	Cas-témoins nichée, Canada (Système d'assurance maladie de la Colombie-Britannique)	Niveaux mensuels de polluants atmosphériques moyennés sur les résidences : PM ₁₀ , PM _{2,5} , SO ₂ et NO ₂ , ozone, CO, carbone noir.	1911/19066	OR par augmentation d'un quartile NO ₂ (6,3 µg/m ³), OR = 0,90 (0,85–0,96) ; PM _{2,5} (2,7 µg/m ³), OR = 0,92 (0,87–0,98) ; PM ₁₀ (0,87 µg/m ³), OR = 0,91 (0,86–0,96) ; SO ₂ (3,1 µg/m ³), OR = 0,88 (0,82–0,93) Ozone troposphérique (8,6 µg/m³), OR = 1,26 (1,18–1,36)
Chang, 2016	Cohorte, Taïwan (base de	Concentrations moyennes annuelles de polluants	Pour l'exposition	<u>HR par niveaux de polluants</u> NO₂ (vs. < 66.21 ppm) :

Etude [Réf]	Méthodologie	Population, Professions	Effectifs (total ou cas/témoins)	HR/OR/RR ajustés* (IC95 %) pour la PR Commentaires
(82)	données de l'assurance maladie)	atmosphériques NO ₂ et PM _{2,5}	au NO ₂ : 247 419 dont 376 PR Pour l'exposition aux PM _{2,5} : 244 413 avec 2236 PR	[66,2–86,10], HR = 1.12 (0.83–1.52) ; [86.10–99.88], HR = 1.53 (1.12–2.90) ; >99,88, HR = 1,52 (1,11–2,08) PM _{2,5} (vs.<10.7 µg/m ³) : [10,7–12,16], HR = 1,22 (0,85–1,74) ; [12.16–15.05], HR = 1.15 (0.82–1.62) ; >15,05, HR = 0,79 (0,53–1,16) Pas d'ajustement sur le tabagisme

NHS, Nurses' Health Study ; RR, risque relatif ; OR, odds ratio ; HR, hazard ratio ; IC95%, Intervalle de confiance à 95% ; FR, facteurs rhumatoïdes ; ACPA, anticorps anti-citrullinated peptide

2.2.3. Alimentation

De nombreux aliments et de nombreuses boissons ont été étudiés dans des études cas-témoins et/ou de cohorte. Plusieurs mécanismes sous-jacents ont été suggérés, notamment l'effet antioxydant de l'alimentation et/ou son impact sur le microbiote intestinal, dont les implications dans la physiopathologie de la PR sont de plus en plus suggérées par différentes études (87).

Cependant, les études concernant l'alimentation ont donné lieu à des résultats contradictoires. Certaines associations pourraient être limitées à certaines populations, par exemple les jeunes femmes ou les fumeurs. Le tableau 3 résume les résultats d'une sélection d'études de cohorte et d'études cas-témoins, concernant l'association entre l'alimentation et le risque de PR.

Tableau 2. Sélection d'études cas-témoins et de cohortes sur l'alimentation et le risque de polyarthrite rhumatoïde

Alimentation [réf]	Design de l'étude	Taille de l'échantillon (Cas/témoins, Cohorte)	HR/OR/RR ajustés (IC95%) associé au risque de PR (sauf indication contraire) Commentaires
Consommation de poisson			
Linus, 1991 (88)	Etude cas-témoins	168/137	Consommation de poisson, ≥12 portions/mois : RR 0,37 (0,13–1,05)
Shapiro, 1996 (89)	Etude cas-témoins	324/1,245	Consommation de poisson, ≥2 portions/jour par rapport à <1 portion/jour. - Poisson frit : OR 1,27 (0,84–1,92) - Thon : OR 1,19 (0,83–1,72) - Mollusques et crustacés : OR 0,95 (0,47–1,94) - Poisson grillé ou cuit au four : OR 0,57 (0,35–0,93) - Tout poisson : OR 0,92 (0,67–1,25) Acides gras oméga-3, quartile 4 par rapport au quartile 1 de consommation (≤0,2 g/jour). - 0,2–0,5 g/jour : OR 1,10 (0,78–1,56) - >0,5–0,9 g/jour : OR 1,01 (0,70–1,44) - >0,9–1,6 g/jour : OR 1,02 (0,67–1,55) - >1,6 g/jour : OR 0,77 (0,46–1,27) <i>Remarque : pas d'ajustement sur le statut fumeur.</i>
Linus, 1999 (90)	Etude cas-témoins	145/100	- Poisson, quartile 4 (élevé) par rapport au quartile 1 (faible) : OR 0,95 (0,46–1,96), <i>P de tendance=0,65</i>
Pedersen, 2005 (91)	Étude de cohorte Registre national danois	57 053 dont 69 PR incidentes	- Tout type de poisson, par 30 g/jour : RR 0,91 (0,68–1,23) - Poisson maigre, par 30 g/jour : RR 0,83 (0,47–1,46) - Poisson, graisse moyenne, par 30 g/jour : RR 2.33 (0.99–4.30)

Alimentation [réf]	Design de l'étude	Taille de l'échantillon (Cas/témoins, Cohorte)	HR/OR/RR ajustés (IC95%) associé au risque de PR (sauf indication contraire) Commentaires
			- Poisson gras, par 30 g/jour : RR 0,62 (0,32–1,22)
Benito-Garcia, 2007 (92)	Étude de cohorte NHS-I	82 063 dont 546 cas	- Poisson, quintile 5 contre quintile 1 : HR 0,96 (0,72–1,26), <i>P de tendance=0,088</i>
Di Giuseppe, 2013 (93)	Étude de cohorte Cohorte suédoise de mammographie	32 232 femmes dont 205 cas	- Poisson, ≥1 portion/semaine par rapport à <1 : RR 0.71 (0.48–1.04)
Di Giuseppe, 2014 (94)	Méta-analyse	174.701 dont 3.346 cas	Pour chaque augmentation d'une portion par semaine de la consommation de poisson : RR 0,96 (0,91–1,01)
Sundström, 2015 (95)	Etude cas-témoins	386/1,886	Poisson, tertile 3 par rapport au tertile 1 - toutes les PR : OR 0,94 (0,71–1,26) - PR anti-CCP + : OR 0,94 (0,67–1,31) - PR FR + : OR 0,98 (0,72–1,34)
Hu, 2015 (96)	Étude de cohorte NHS-I & 2	174 638 femmes dont 913 cas incidents de PR	Poisson, quartile 4 vs. quartile 1 : HR 1,15 (0,95–1,40), <i>P de tendance=0,12</i>
Sparks 2019 (97)	Étude de cohorte (NHS-II)	166 013 femmes dont 1080 cas incidents de PR	Pour ≥4 portions de poisson/semaine par rapport à aucune ou <1 par mois/mois - toute PR : HR 0,93 (0,67–1,28), <i>P de tendance =0,42</i> - PR séropositive : HR 0,88 (0,58–1,33), <i>P de tendance =0,66</i> - PR séronégative : HR 1,01 (0,59–1,71), <i>P de tendance =0,45</i> - toute PR chez les ≤55 ans : HR 0,72 (0,47–1,11), <i>P de tendance =0,29</i> - toutes les PR >55 ans : HR 1,32 (0,76–2,27), <i>P de tendance =0,037</i> Interaction entre la consommation de poisson et le tabagisme chez tous les RA <55 ans. Par rapport aux fumeurs n'ayant jamais fumé et consommant fréquemment du poisson : - fumeurs actifs ou anciens fumeurs consommant fréquemment du poisson : HR 1,29 (1,07–1,57) - fumeurs actifs ou anciens fumeurs ayant peu consommé de poisson : HR 2,59 (1,65–4,06)
Huile d'olive			
Linus, 1991 (88)	Etude cas-témoins	168/137	>30 mL/mois contre <6 mL/mois : RR 0,26 (0,07–0,98), <i>P de tendance=0,01</i>
Linus 1999 (90)	Etude cas-témoins	145/100	- Quartile 4 (consommation élevée) vs. quartile 1 (consommation faible) : OR 0,39 (0,19–0,82) - <i>P de tendance=0,03</i>
Pedersen, 2005 (91)	Étude de cohorte Registre national danois	57 053 dont 69 cas incidents	Huile d'olive, par g/jour : HR 1,00 (0,92–1,08)
Fruits et légumes			
Linus 1999 (90)	Etude cas-témoins	145/100	<i>Légumes crus</i> - Quartile 4 (consommation élevée) vs quartile 1 (consommation faible) : OR 0,85 (0,44–1,67) - <i>P de tendance=0,78</i> <i>Légumes cuits</i> - Pour le quartile 4 (consommation élevée) par rapport au quartile 1 (consommation faible) : OR 0,39 (0,20–0,77) - <i>P de tendance=0,001</i>
Pattison, 2004 (98)	Etude cas-témoins EPIC Norfolk	88/176	- Fruits, tertile 1 vs. tertile 3 : OR 2,1 (1,1–4,2) ; <i>P de tendance=0,03</i>
Pedersen, 2005 (91)	Étude de cohorte Registre national danois	57 053 dont 69 cas incidents	- Tous les légumes et jus de légumes, pour 100 g/jour : IRR 0,95 (0,75–1,19) - Légumes, fruits et jus de fruits, pour 100 g/jour : IRR 0,95 (0,85–1,05) - fruits et jus de fruits, pour 100 g/jour : IRR 0,89 (0,75–1,05) - agrumes, pour 100 g/jour : IRR 1,02 (0,64–1,64)
Sundström, 2015 (95)	Cas-témoins	386/1,886	- Légumes, tertile le plus élevé par rapport au plus bas : OR 0,79 (0,57–1,10) - Fruits, tertile le plus élevé par rapport au plus bas : OR 0,88 (0,66–1,17)
Hu, 2015 (96)	Étude de cohorte NHS-I & 2	174 638 femmes dont 913 cas incidents de PR	- Légumes, quartile 4 contre quartile 1 : HR 1,13 (0,92–1,38), <i>P de tendance =0,15</i> - Fruit, quartile 4 contre quartile 1 : HR 0,95 (0,77–1,17), <i>P de tendance =0,86</i>
Consommation de viande			
Pattison, 2004 (98)	Cas-témoins emboîtés	88/176	- Viande rouge, tertile 3 contre tertile 1 : OR 1,9 (0,9–4,0), <i>P de tendance =0,08</i>

Alimentation [réf]	Design de l'étude	Taille de l'échantillon (Cas/témoins, Cohorte)	HR/OR/RR ajustés (IC95%) associé au risque de PR (sauf indication contraire) Commentaires
	EPIC Norfolk		- Produits carnés, tertile 3 contre tertile 1 : OR 1,4 (0,7–2,7), <i>P de tendance</i> =0,4 - Viande totale, tertile 3 contre tertile 1 : OR 2,3 (1,19–4,9), <i>P de tendance</i> =0,03
Pedersen, 2005 (91)	Étude de cohorte Registre national danois des patients	57 053 dont 69 Cas incidents	- Viande rouge, poisson, volaille, viande transformée, pour 100 g/jour : IRR 1,16 (0,83–1,62) - Viande rouge, pour 100 g/jour : IRR 1,36 (0,75–2,47)
Benito-Garcia, 2007 [(92)]	Étude de cohorte NHS-I	82 063 dont 546 cas	- Viande totale, quintile 5 contre quintile 1 : HR 0,91 (0,67–1,23), <i>P de tendance</i> =0,55 - Viande rouge, quintile 5 contre quintile 1 : HR 0,86 (0,64–1,16), <i>P de tendance</i> =0,35 - Volaille, quintile 5 contre quintile 1 : HR 1,17 (0,88–1,55), <i>P de tendance</i> =0,06
Sundström, 2019 (99)	Étude de cohorte (Cohorte suédoise de mammographie)	35 600 femmes dont 368 PR incidentes	- Viande, dans l'ensemble, pour >10 portions/semaine par rapport à ≤4 : HR 1,08 (0,77–1,53) - Viande lue, pour >10 portions/semaine par rapport à ≤4 : HR 1,08 (0,77–1,50) - Viande transformée, pour >6 portions/semaine par rapport à ≤1 : HR 0,83 (0,59–1,22) - Volaille, pour >1 portion/semaine par rapport à 0 : HR 0,88 (0,60–1,31)
Hu, 2015 (96)	Étude de cohorte NHS-I & 2	174 638 femmes dont 913 cas incidents de PR	Viande rouge/transformatée, quartile 4 contre quartile 1 : HR 1,10 (0,85–1,43), <i>P de tendance</i> =0,51
Café, café décaféiné, thé			
Heloiövaara, 2000 (100)	Etude transversale	126/6809	Consommation de café - Toutes les PR : <i>P de tendance</i> =0,04 - PR séropositives : <i>P de tendance</i> =0,02 - PR séronégatives : <i>P de tendance</i> =0,88
Mikuls, 2002 (101)	Étude de cohorte Étude sur la santé des femmes de l'Iowa	31 336 femmes dont 158 cas incidents de PR	- Café total, pour ≥4 tasses/jour versus aucun : RR 1,56 (0,80–3,06), <i>P de tendance</i> =0,21 - Café caféiné, pour ≥4 tasses/jour versus aucun : RR 0,98 (0,60–1,61), <i>P de tendance</i> =0,46 - Café décaféiné, pour ≥4 tasses/jour versus aucun : RR 2,44 (1,52–3,89), <i>P de tendance</i> =0,003 - PR séropositive : RR 2,64 (1,46–4,79), <i>P de tendance</i> =0,006 - PR séronégative : RR 1,63 (0,64–4,12), <i>P de tendance</i> =0,68 - Thé, pour ≥3 tasses/jour versus aucune : RR 0,35 (0,13–0,97), <i>P de tendance</i> =0,50 - PR séropositive : RR 0,24 (0,06–1,09), <i>P de tendance</i> =0,43 - PR séronégative : RR 0,67 (0,15–2,91), <i>P de tendance</i> =0,86
Karlson, 2003 (102)	Étude de cohorte NHS-I	121 703 femmes dont 480 cas incidents	- Café caféiné, pour ≥4 tasses/jour contre 0 : RR 1,3 (0,9–1,8) - Café décaféiné, pour ≥4 tasses/jour contre 0 : RR 1,2 (0,6–2,4) - Café total, pour ≥4 tasses/jour contre 0 : RR 1,3 (1,0–1,8)
Pattison, 2004 (98)	Cas-témoins EPIC Norfolk	88/176	- Café caféiné, tertile 3 contre tertile 1 : OR 1,1 (0,6–2,2) ; <i>P de tendance</i> =0,8 - Thé, tertile 3 contre tertile 1 : OR 1,5 (0,8–2,8) ; <i>P de tendance</i> =0,2
Pedersen, 2005 (91)	Étude de cohorte Registre national danois	57 053 dont 69 cas incidents	- Café, par 200 g/jour : IRR 1.10 (0.99–1.21)
Lee, 2014 (103)	Méta-analyse	1 279 cas de PR et 133 622 non-cas	- Consommation de café RR : 2,43 (1,06–5,55) - Consommation de thé : RR=0,88 (0,62–1,24)
Lamichhane, 2019 (104)	Étude de cohorte	76 853 femmes dont 185 PR incidentes	- Café total, pour ≥4 tasses/jour contre aucune : HR 1,29 (0,84–1,98), <i>P de tendance</i> =0,16 - Café caféiné, pour ≥4 tasses/jour contre aucune : HR 1,37 (0,84–2,23), <i>P de tendance</i> =0,37. - Café décaféiné, pour ≥4 tasses/jour versus aucune : RR 1,76 (0,92–3,36), <i>P de tendance</i> =0,41 - Thé, pour ≥4 tasses/jour versus aucune : RR 1,78 (0,83–3,82), <i>P de tendance</i> =0,03
Boissons			
Pattison, 2004 (98)	Cas-témoins EPIC Norfolk	88/176	Alcool, >8,9 grammes/jour contre 0 : OR 1,0 (0,6–2,0) ; <i>P de tendance</i> =0,9
Di Giuseppe, 2012 (105)	Étude de cohorte	34 141 femmes dont 197 cas de PR	Buveurs réguliers d'alcool contre buveurs occasionnels : RR 0,81 (0,59–1,11) Consommation d'alcool, pour ≥4 verres/semaine versus <1 ou jamais : RR

Alimentation [réf]	Design de l'étude	Taille de l'échantillon (Cas/témoins, Cohorte)	HR/OR/RR ajustés (IC95%) associé au risque de PR (sauf indication contraire) Commentaires
			0,63 (0,42–0,96), <i>P de tendance=0,04</i>
Jin, 2013 (106)	Méta-analyse	195 095 participants dont 1878 cas de PR	Consommation élevée d'alcool par rapport à l'absence de consommation : RR 0,99 (0,78–1,25) Consommation d'alcool faible à modérée vs aucune consommation : 0.86 (0.78–0.94)
Lu, 2014 (107)	Étude de cohorte NHS-I & II	193 206 femmes dont 903 cas de PR	Consommation d'alcool : ≥10 g/jour contre aucune. - toutes PR : HR 0,74 (0,33–1,60) ; P de tendance=0,04 - PR séropositives : HR 0,81 (0,61–1,08) ; P de tendance=0,028 - PR séronégatives HR 0,63 (0,10–3,87) ; P de tendance=0,677
Hu, 2014 (108)	Étude de cohorte NHS-I & II	186 900 femmes dont 857 cas de PR	Consommation de sodas sucrés : ≥1 portion/j contre <1 portion/mois. - toutes PR : HR 1,33 (1,00–1,78) ; P de tendance=0,07 - PR séropositive : HR 1,61 (1,15–2,30) ; P de tendance<0,01 - PR séronégative : HR 0,90 (0,52–1,53) ; P de tendance=0,44
Sundström, 2015 (95)	Cas-témoins	386/1,886	Consommation d'alcool (quartile 4 contre quartile 1) - toutes PR : OR 0,99 (0,71–1,38) - PR séropositive (ACPA) : OR 0,84 (0,57–1,25) - PR séropositive (FR) : OR 0,87 (0,61–1,25)
Produits laitiers			
Sundström, 2019 (99)	Étude de cohorte (Cohorte suédoise de mammographie)	35 600 femmes dont 368 PR incidentes	- Produits laitiers totaux, pour >6 portions/semaine par rapport à ≤3 : HR 1.09 (0.76–1.55) - Lait, pour >2 portions/semaine par rapport à ≤0,5 : HR 1,07 (0,80–1,43) - Fromage, pour >4 portions/semaine par rapport à ≤1 : HR 1.20 (0.81–1.76)

Abréviations : NHS : Nurses' Health Study (USA); IWHS : Iowa Women's Health Study, EIRA : Swedish Epidemiological Investigation of RA, RR : risque relatif, OR : Odd ratio, HR : Hazard ratio, 95% CI : intervalle de confiance à 95%, FR : facteur rhumatoïde, ACPA : anticorps anti-peptides citrullinés.

Poisson

La consommation de poisson pourrait être associée à une réduction du risque de PR, mais différentes études ont donné des résultats contradictoires. Les mécanismes potentiels impliquent les acides gras oméga-3, qui pourraient réduire le risque de développer des ACPA et préviendraient l'apparition d'une arthrite inflammatoire une fois les ACPA présents (109). Dans une étude cas-témoins, Shapiro *et al.* ont signalé un risque plus faible de PR incidente associé à une consommation élevée de plats de poisson grillé et cuit au four (110). Cependant, cette association n'a pas été trouvée avec d'autres plats de poisson.

Néanmoins, aucune association n'a été trouvée dans quatre études de cohorte prospectives et trois autres études cas-témoins (111–116). Dans une méta-analyse incluant 174 701 participants, Di Giuseppe *et al.* ont signalé une association limite entre la consommation de poisson et le risque de PR (≥1 portion/semaine par rapport à <1, RR 0,71 ; IC95% 0,48–1,04) (112). Plus récemment, dans les NHS I et II, Sparks *et al.* ont rapporté un risque accru de PR associé à la consommation de poisson chez les femmes âgées de 55 ans et plus (109). Cependant, ils ont identifié une interaction entre le tabagisme et la consommation de poisson : les fumeurs ayant une consommation fréquente de poisson ne présentaient qu'une augmentation modeste du risque de PR, comparativement aux fumeurs avec une consommation peu fréquente de poisson. Dans l'ensemble, la littérature concernant une association potentielle entre la consommation de poisson et le risque de PR est limitée et ne nous permet pas de formuler des conseils de prévention. Le bénéfice potentiel pourrait être limité à certaines populations à haut risque, comme les fumeurs.

Huile d'olive

Il a été démontré que l'huile d'olive et son effet antioxydant sont bénéfiques pour différentes pathologies, tels que les maladies cardiovasculaires et les cancers. La consommation d'huile d'olive est associée à un risque plus faible de PR dans deux études cas-témoins (114,117). Cependant, deux études de cohorte prospectives n'ont pas réussi à rapporter une telle association inverse (115,118).

Fruits et légumes

En ce qui concerne la consommation de fruits et légumes, deux études cas-témoins ont retrouvé une association inverse, pour une consommation élevée de légumes cuits (OR 0,39 pour le quartile 4 par rapport au quartile 1 ; IC95% 0,20–0,77 ; $P_{tendance} = 0,001$) (119), ou de fruits (OR 0,7 pour le tertile 3 par rapport au tertile 1 ; IC95% 0,4–1,3, $P_{tendance} = 0,03$) (120). Cependant, des études cas-témoins et de cohortes récentes n'ont pas trouvé d'association (113,115,118). Les données disponibles sont donc insuffisantes pour recommander la consommation de fruits et légumes pour réduire le risque de PR.

Viande

Bien qu'une consommation importante de viande rouge soit associée aux risques de cancer et de maladies cardiovasculaires, il existe peu de données de son rôle dans le risque de PR.

Pattison *et al.* (120) ont rapporté que des apports plus élevés en viande rouge et en protéines augmentaient le risque de polyarthrite inflammatoire, dans une étude prospective. Cependant, la relation causale n'est pas certaine, la consommation de viande pouvant être associée à d'autres facteurs liés au mode de vie. Depuis lors, de nombreuses études de cohortes prospectives différentes ont évalué la consommation en viande (en général, la viande transformée, la volaille et la viande rouge) et n'ont montré aucune association avec le risque de PR (111,113,115,118,121).

Boissons, café, thé, alcool

Au cours des dernières décennies, de nombreuses études ont examiné le lien potentiel entre la consommation de café, de thé, d'alcool et d'autres boissons et le risque de PR.

Dans une étude transversale (122), la consommation de plus de quatre tasses de café par jour était associée à un risque accru de PR positive pour les FR (RR 2,20 ; IC95% 1,13–4,27). Les associations étaient similaires avec le café décaféiné (RR 2,64, IC95% 1,46–4,79), en particulier chez les patients avec FR (123). Ces associations persistaient après ajustement pour le statut tabagique. Bien que ces résultats n'aient pas été reproduits dans d'autres publications (114,124,125), une méta-analyse de cinq études a rapporté une association statistiquement significative entre la consommation de café et le risque de PR (RR 2,43 ; IC95% 1,06–5,55) ; l'association était limitée à la PR FR+ (RR 1,33 ; IC95% 1,16–1,52), mais pas à la PR FR- (RR 1,09 ; IC95% 0,88–1,35), ce qui suggère des mécanismes sous-jacents potentiellement différents (126).

En ce qui concerne la consommation de thé, la consommation de trois tasses ou plus par jour était associée à un risque plus faible de PR dans une étude prospective (RR 0,39 ; IC95% 0,16–0,95) (123), mais cela n'a pas été confirmé dans d'autres études prospectives et dans une méta-analyse (123,126).

Plusieurs études ont montré qu'une consommation modérée d'alcool était inversement associée à la PR (127–129). Dans la cohorte suédoise, Di Giuseppe *et al.* ont signalé une diminution statistiquement significative de 37 % du risque de PR chez les femmes qui buvaient quatre verres d'alcool ou plus par semaine par rapport aux femmes qui buvaient un verre ou moins (RR 0,63 ; IC95% 0,42–0,96) (127). Dans les *Nurses' Health Studies* (NHS) I et II, Lu *et al.* ont également rapporté une association inverse entre la consommation modérée d'alcool (5–10 g/jour) par rapport à l'absence de consommation (HR 0,78 ; IC95% 0,61–1,00), cette association étant plus forte pour les cas de PR séropositive (129). Ces résultats ont été confirmés par une méta-analyse portant sur 195 095 participants, dont 1878 cas de PR, rapportant une association inverse entre une consommation faible à modérée d'alcool et le risque de PR (RR 0,86 ; IC95% 0,78–0,94) (128). Récemment, dans le cadre de l'étude suédoise « Epidemiologic Investigations of RA » (EIRA) portant sur 3 353 cas et 2 836 témoins appariés, Hedström *et al.* ont montré une association inverse dose-dépendante entre une consommation faible ou modérée d'alcool et le risque de PR par rapport à l'absence de consommation (OR 0,57 ; IC95% 0,49–0,66 et OR 0,49, IC95% 0,41–0,58, respectivement) (130). Il est intéressant de noter qu'il y avait une interaction entre l'absence de consommation d'alcool et la présence de l'épitope partagé HLA-DRB1 augmentant le risque de PR ACPA+, indépendamment des habitudes tabagiques. Cependant, les médecins doivent tenir compte des risques de l'alcool sur la santé en générale avant de formuler des recommandations. Enfin, certaines études ont suggéré une augmentation du risque de PR avec la *consommation de sodas sucrés*, parfois limitée aux PR séropositifs (HR 1,63 ; IC95% 1,15–2,30) (131).

2.3. Rôle des microbiotes

Le microbiome est également mis en cause dans la physiopathologie de la PR. La composition des flores bactériennes buccale et digestive et surtout son déséquilibre (dysbiose) pourraient jouer un rôle sur l'activation locale de phénomènes dysimmunitaires.

Microbiote oral

Certains agents infectieux sont en effet capables d'induire une citrullination des peptides. C'est le cas de *Porphyromonas gingivalis*, présente dans la flore bactérienne buccale, possédant une enzyme impliquée dans la glycolyse : l'énolase. Les anticorps humains spécifiques de l'énolase humaine citrullinée obtenus à partir de patients atteints de PR sont également capables de reconnaître l'énolase de *P. gingivalis* (132). Ainsi la parodontite est associée au risque de PR, probablement par excès d'une bactérie *Porphyromonas gingivalis* (133–135).

Microbiote intestinal

Le microbiote intestinal joue un rôle essentiel dans la régulation des principales fonctions de l'organisme, et des anomalies de composition du microbiote (dysbiose) ont été associées à de nombreuses maladies. Si certaines associations sont attendues de par leur tropisme digestif (maladies inflammatoires chroniques intestinales, maladie cœliaque, syndrome de l'intestin irritable), d'autres le sont un peu moins (obésité, diabète, maladies cardiovasculaires, cancers, dépression, maladie de Parkinson) (136).

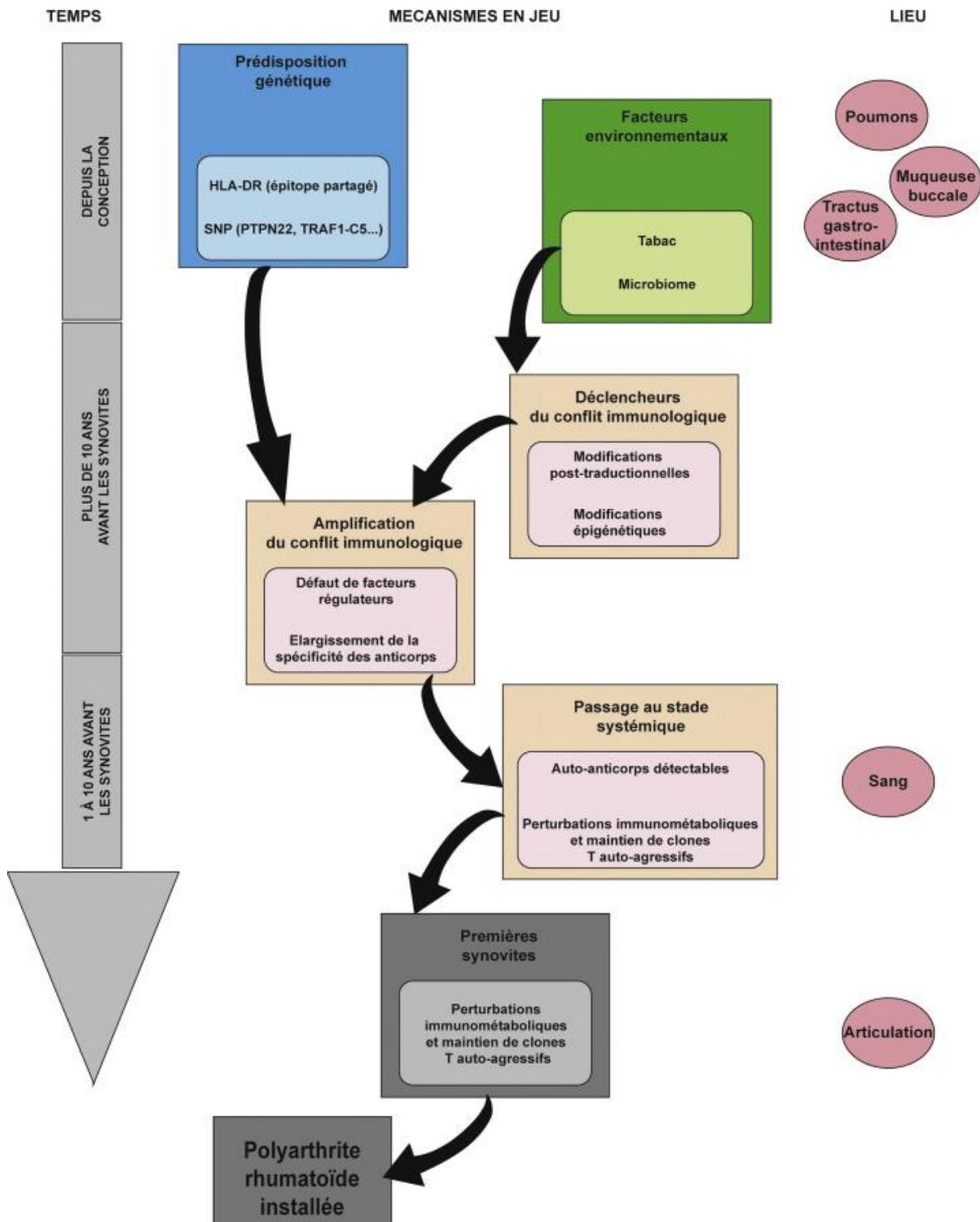
Dans la PR, une dysbiose a été notée dans plusieurs études avec notamment dans les PR récentes naïves de traitement une augmentation significative de *Prevotella copri* et une réduction des *Bacteroides* (87,137–139). L'imputabilité directe du microbiote intestinal dans la physiopathologie est confortée par des modèles murins, où la transplantation de microbiote intestinal de patients avec une PR débutante à des souris « germ-free » déclenchent chez elles des arthrites sévères (140).

2.4. Rôle des interactions gènes-environnement

Les acteurs impliqués dans la physiopathologie de la PR sont donc les gènes de susceptibilité, un ou plusieurs facteurs environnementaux et le système immunitaire. Ceci sous-entend l'existence d'une ou plusieurs interfaces permettant la rencontre entre le système immunitaire et les facteurs d'environnements. Il existe trois interfaces identifiées dans la physiopathologie de la PR : les muqueuses pulmonaire, buccale et intestinale. L'hypothèse actuelle repose sur l'induction, au niveau de ces muqueuses, d'un stress tissulaire et d'une inflammation locale responsables de modifications épigénétiques (expression des gènes) et post-traductionnelles (au niveau protéique) induisant la citrullination de protéines. Chez des sujets génétiquement à risque, le système immunitaire est activé et produit des anticorps dirigés contre ces protéines. Ces ACPA sont détectables dans le sang jusqu'à dix ans avant les premiers symptômes de la maladie (18). L'atteinte articulaire est le reflet d'une agression par les cellules immunitaires (lymphocytes T et B, macrophages) et les auto-anticorps aboutissant à la synthèse de cytokines (TNF, interleukines 1 et 6...) entretenant le phénomène inflammatoire (55,133,141,142).

La figure 3 résume les mécanismes d'interactions entre les différents acteurs (génome, exposome et système immunitaire et tissu synovial) dans le temps.

Figure 3. Acteurs, mécanismes et organisation temporelle de la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde (150)



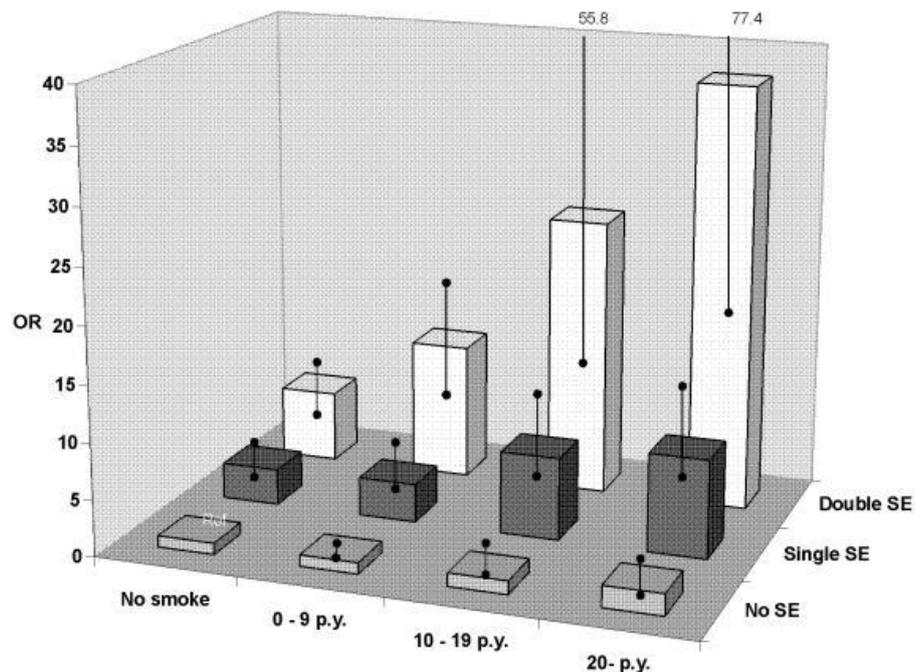
Exemple du modèle physiopathologique impliquant l'exposition au tabac et l'épitope partagé

À ce jour, le modèle physiopathologique le mieux connu et le plus documenté est une interaction entre l'EP (HLA-DRB1) et l'intoxication tabagique comme facteur de risque de développer des auto-anticorps (ACPA). Le tabac induit une inflammation locale de la

muqueuse pulmonaire et favorise l'expression de la peptidylarginine déiminase (PAD) capable d'augmenter la citrullination des protéines. Ainsi l'analyse immuno-histologique de biopsies broncho-alvéolaires de fumeurs montrent un taux important de protéines citrullinées au sein des macrophages pulmonaires (143,144). L'existence d'un ou plusieurs allèles à risque de l'EP favorise la présentation de ces protéines citrullinées (qui jouent alors un rôle antigénique) aux cellules immunitaires et l'apparition des auto-anticorps dirigés contre ces protéines citrullinées (ACPA) (145,146).

De nombreuses études ont examiné l'interaction entre un facteur de risque génétique bien connu (HLA-DRB1-EP) et le tabagisme sur le développement de la PR avec ou sans ACPA (23,146–150). Les fumeurs porteurs de deux copies de l'EP avaient un risque 21 fois plus élevé de PR ACPA+ par rapport aux non-fumeurs ne portant aucune copie de l'EP. Les sujets hétérozygotes et fumeurs ont quant à eux, 5 fois plus de risque (145). De plus, le risque de PR ACPA + lié à l'EP et au tabagisme augmentait avec l'intensité du tabagisme et le nombre d'allèles de l'EP (Figure 4) (147). Ces résultats suggèrent une forte interaction gène-environnement synergique entre un facteur génétique (EP) et une exposition (le tabac) pour le risque de PR ACPA + (147,148).

Figure 4. Odds ratios (OR) pour la polyarthrite rhumatoïde ACPA + selon la combinaison entre l'intensité du tabagisme (en paquets-année, p.y.) et le nombre d'allèles de l'épitope partagé (SE) (156)



Les polymorphismes de PTPN22 et PADI-4 peuvent également entraîner une hypercitrullination et être impliqués dans la production d'ACPA et le développement de la PR. Néanmoins, les interactions entre ces facteurs de risque génétiques et le tabagisme, et selon les sous-ensembles de PR, ne sont toujours pas claires (27,151–155).

3. Justification et objectifs de la thèse

Bien qu'il existe de nombreuses études épidémiologiques étudiant l'association entre des facteurs environnementaux et le risque de PR, beaucoup d'études sont contradictoires et de qualité variable.

A travers cette thèse, nous nous intéresserons à trois expositions et étudierons leurs associations avec le risque de PR. Ceci aura comme objectifs une meilleure connaissance de la physiopathologie de la PR, mais également pourrait avoir un objectif de santé publique, afin de prévenir le risque de PR, notamment chez les individus à risque.

3.1. Objectif 1 : identification des cas de PR dans la cohorte E3N

La cohorte française E3N-EPIC, suivant 98 995 femmes depuis 1990, a été initialement créée pour étudier les principaux facteurs de risque de cancer et de maladies chroniques chez les femmes. Elles ont été suivies à l'aide d'auto-questionnaires tous les deux ans, portant sur des données de santé, d'alimentation, et de modes de vie.

Le premier objectif de cette thèse était d'identifier les cas de PR dans cette cohorte.

3.2. Objectif 2 : association entre tabagisme passif et risque de PR

Alors que le tabagisme actif est le facteur de risque principal de PR, il existe peu d'études concernant l'association entre le tabagisme maternel pendant la grossesse ou le tabagisme passif (TP) et la PR. Cette association est intéressante à étudier devant la latence entre l'apparition des auto-anticorps et le début des symptômes, conduisant à étudier des expositions précoces dans la vie (18).

À l'âge adulte, l'exposition au TP sur le lieu de travail ou à la maison n'était pas associée à la PR dans trois études cas-témoins et de cohorte (37,156,157). Néanmoins, un tabagisme maternel élevé pendant la grossesse (>10 cigarettes par jour) augmentait le risque de PR et d'autres polyarthrites inflammatoires pendant l'enfance uniquement chez les filles, par rapport à l'absence de tabagisme maternel (OR=2,57 ; IC95% 1,13– 5,89) (158).

Dans un travail préliminaire de notre équipe portant sur une partie des cas validés de PR par des remboursements médicamenteux, nous avons identifié pour la première fois que, par rapport aux femmes fumeuses n'ayant jamais été exposées au TP dans l'enfance, les femmes fumeuses exposées aux TP dans l'enfance avaient un risque accru de PR (159). Nous n'avons néanmoins pas pu identifier le TP comme étant un facteur de risque de PR, indépendamment du tabagisme actif, probablement en raison d'une insuffisance de puissance. Le deuxième objectif de la thèse est donc d'évaluer l'association entre l'exposition au TP durant l'enfance et à l'âge adulte dans la cohorte E3N, après avoir validé les cas de PR.

3.3. Objectif 3 : association entre troubles du transit intestinal et risque de PR

Comme expliqué ci-dessus, il existe un lien très probable entre dysbiose intestinale et le risque de PR, avec notamment une augmentation de la proportion de bactéries de type *Prevotella copri* chez les patients avec PR débutantes. Néanmoins, il existe peu de données prospectives cliniques, afin de déterminer la relation cause-effet, à savoir si la dysbiose intestinale préexiste à l'apparition d'une auto-immunité. De telles études nécessiteraient l'analyse du microbiote intestinal dans une large population, ou chez des individus à risque de PR, et seraient difficiles à conduire en pratique.

En étudiant l'association entre des troubles du transit intestinal chronique, potentiel reflet de la dysbiose intestinale, et le risque de PR de manière prospective, ceci contribuerait à confirmer l'hypothèse d'un axe digestif-articulaire dans la physiopathologie de la PR.

3.4. Objectif 4 : association entre profils alimentaires et risque de PR

Nous avons vu que de nombreux aliments ou groupes alimentaires, étudiés un à un, pouvaient être associés au risque de PR, soit en tant que facteurs de risque ou facteurs protecteurs. Néanmoins, nous avons également vu que les études étaient rarement reproductibles et aboutissaient à des résultats contradictoires.

Récemment, l'analyse des régimes alimentaires en globalité est apparue comme une approche plus complète et plus réaliste pour examiner la relation entre l'alimentation et le risque de maladie. En effet, en raison de la complexité des habitudes alimentaires et des interactions entre les aliments et les nutriments, l'examen de l'effet global du régime alimentaire, à l'aide de schémas alimentaires dérivés d'une analyse factorielle ou en grappes, ou d'indices de qualité alimentaire, pourrait constituer une approche plus réaliste pour étudier le risque de maladie (160).

Le régime méditerranéen (RM), très répandu dans les pays d'Europe du Sud, se compose principalement d'huile d'olive, de produits céréaliers, de fruits et légumes frais ou secs, de noix, de poisson et d'une quantité modérée de produits laitiers, de viande et de vin. Ce régime est associé à une réduction significative de la mortalité globale, ainsi que des maladies cardiovasculaires et néoplasiques (161). Quatre études ont examiné l'association entre le RM et le risque de PR. Dans une étude cas-témoins suédoise, Sundström *et al.* n'ont trouvé aucune association entre le score d'adhésion au régime méditerranéen et la PR, bien qu'il y ait eu une réduction du risque non statistiquement significative chez les fumeurs suivants un RM (116). Plus récemment, une étude suédoise cas-témoins de l'EIRA a rapporté une association inverse entre le score méditerranéen et le risque de PR (OR 0,79 ; IC95% 0,65–0,96) (162). Dans les NHS I et II, Hu *et al.* n'avaient trouvé aucune association entre un score alternatif d'adhésion au régime méditerranéen (qui n'inclut pas les produits laitiers) et le risque de PR. Cependant, ces résultats pourraient ne s'appliquer qu'aux femmes américaines, dont les habitudes alimentaires pourraient différer de celles des pays européens (113).

Ainsi, le quatrième objectif de cette thèse est de déterminer l'association entre le régime méditerranéen et le risque de PR dans la cohorte E3N. S'il existait un rôle protecteur d'une telle alimentation, ceci pourrait conduire à des recommandations alimentaires spécifiques chez des personnes à risque de développer une PR.

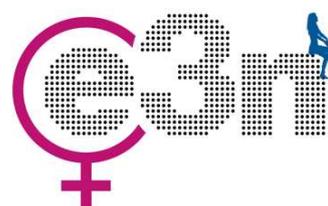
PARTIE II : MATERIEL ET METHODES

Dans le cadre de ce projet doctoral, les principales données sur lesquelles les analyses s'appuient sont issues de la cohorte E3N (Etude Epidémiologique auprès de femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale). Ce chapitre vise à décrire l'étude E3N, les données recueillies, ainsi que la stratégie d'analyse adoptée dans ce projet de thèse.

1. La cohorte E3N

1.1. Présentation de la cohorte E3N et objectifs de l'étude

L'étude française E3N est une étude de cohorte prospective portant sur 98 995 femmes volontaires françaises affiliées à la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (MGEN), âgées de 40 à 65 ans à l'inclusion (nées entre 1925 et 1950) et résidant en France métropolitaine au moment de leur inclusion en 1989–1990 (163).



L'étude a été créée par François Clavel-Chapelon et sa gestion est assurée par l'équipe « Exposome et Hérité » du Centre de Recherche en Epidémiologie et Santé des Populations (CESP, Inserm UMR 1018), basée à l'Institut Gustave Roussy (Villejuif, France).

L'objectif initial de l'étude E3N était d'identifier le rôle de certains facteurs, notamment alimentaires et hormonaux, dans la survenue des principaux cancers chez les femmes. Cette étude était la première cohorte de grande ampleur en France, débutée à une époque où la plupart des études épidémiologiques portant sur l'association entre facteurs environnementaux et cancers étaient des études cas-témoin. Aujourd'hui, cette cohorte permet également l'étude de nombreuses autres maladies chroniques (diabète, asthme, maladie de Parkinson, infarctus du myocarde, endométriose...).

L'étude E3N est également la composante française d'une vaste étude européenne : l'*European Prospective investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC), une cohorte prospective multicentrique incluant 10 pays européens, coordonnée par le centre de recherche sur le cancer de l'organisation mondiale de la santé (CIRC-OMS) à Lyon.

1.1.1. *Inclusion des participantes*

Le recrutement dans la cohorte a eu lieu en 1990 au niveau national parmi des femmes nées entre 1925 et 1950 (par conséquent âgées de 40 à 65 ans lors de l'inclusion), adhérentes à la MGEN et sur le principe du volontariat.

Parmi 500 000 femmes sollicitées, près de 100 000 ont donné leur accord. Les caractéristiques en termes d'âge et de région de résidence étaient similaires entre les répondantes et les non-répondantes.

Le questionnaire d'inclusion (Q1) contenait des questions détaillées sur la situation socio-professionnelle, les caractéristiques physiques, le groupe sanguin, la vie reproductive, l'état de santé, la participation aux dépistages du cancer du sein, du col utérin et du cancer colorectal, le statut tabagique actif et passif, l'activité physique et les antécédents familiaux de cancer.

Le choix d'inclure des femmes issues de l'Education Nationale était motivé par le besoin d'optimiser les chances de suivi à long terme, en incluant une population de femmes dont le système de sécurité social était représenté par la MGEN, permettant ainsi un suivi actif et passif en vue de réduire le nombre de perdues de vue, mais aussi des femmes d'un niveau d'éducation leur permettant de remplir régulièrement, avec un niveau de qualité élevé. L'étude a été approuvée par la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL) (Annexe 1) et par le Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (annexe 2). Chaque femme a signé un accord de participation au moment de son recrutement dans l'étude.

1.1.2. Suivi des participantes

Après le premier questionnaire d'inclusion (Q1) envoyé en 1990, à ce jour, onze autres questionnaires de suivi ont été envoyés à des intervalles de 2 à 3 ans. Le questionnaire le plus récent (Q13) a été envoyé en juin 2021. Le taux de réponse à ces questionnaires variait entre 77 et 92% (Tableau 3).

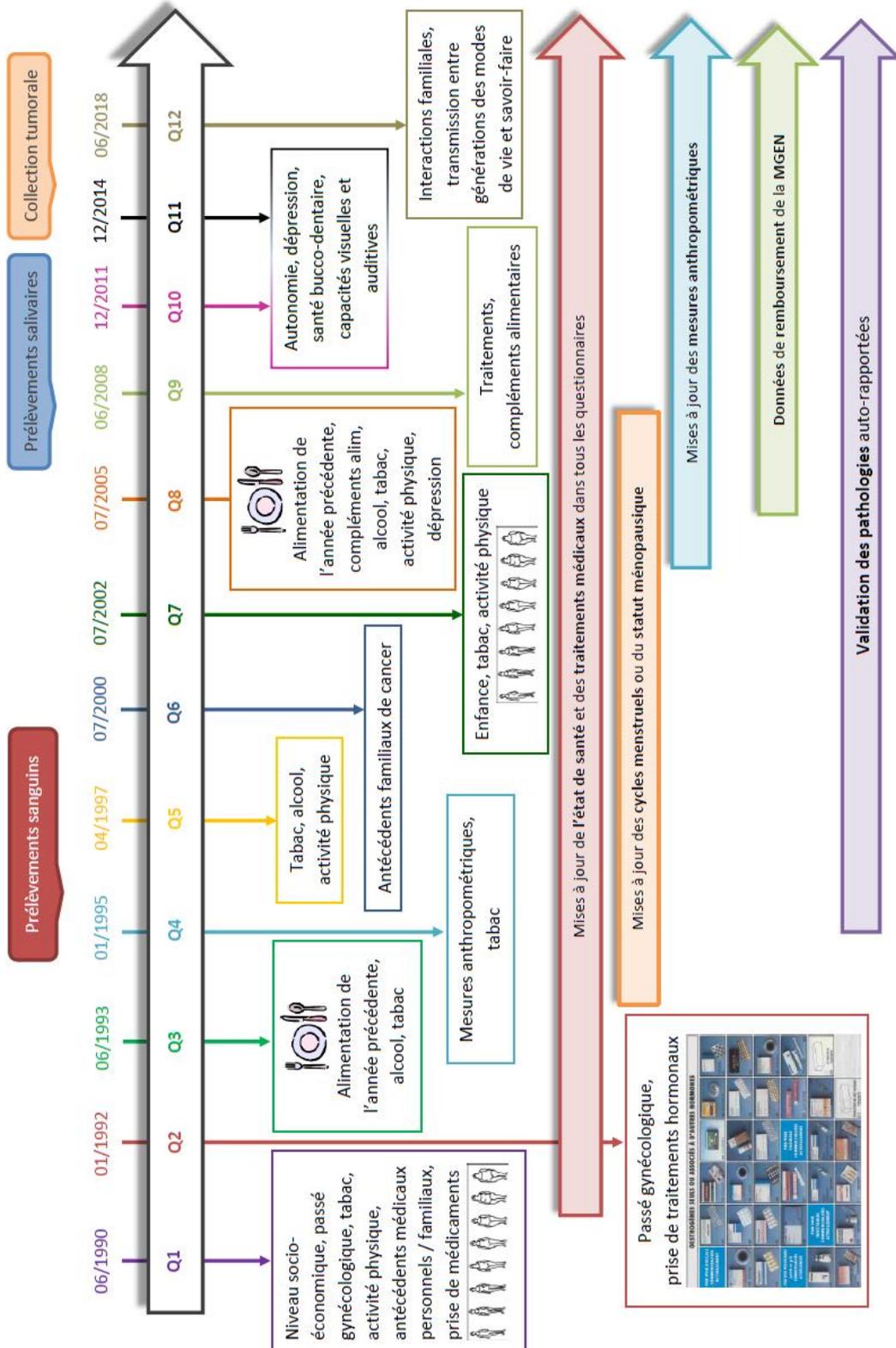
Tableau 3. Taux de réponse aux différents questionnaires de l'étude E3N

Questionnaire	Date d'envoi	Nombre de questionnaires envoyés	Nombre de questionnaires complétés	Taux de réponse (%)
Q2	Janvier 1992	98 990	86 164	87
Q3	Juin 1993	93 055	74 529	80
Q4	Décembre 1994	75 357	69 148	92
Q5	Avril 1997	97 860	86 825	89
Q6	Juillet 2000	96 605	83 196	86
Q7	Juillet 2002	93 389	81 453	87
Q8	Juillet 2005	93 121	71 411	77
Q9	Juillet 2008	92 886	73 705	79
Q10	Décembre 2011	87 751	70 516	80
Q11	Novembre 2014	83 612	64 862	78
Q12	Juin 2018	82 152	61 033	74
Q13	Juin 2021	76 563	<i>En cours</i>	<i>En cours</i>

Les deuxième (Q2), troisième (Q3) et quatrième (Q4) questionnaires ont été envoyés seulement aux femmes ayant répondu au questionnaire précédent, ce qui explique la diminution du nombre de réponses. Les autres questionnaires à partir du cinquième questionnaire (Q5) ont en revanche été envoyés à l'ensemble des participantes vivantes n'ayant pas retiré leur consentement. En cas d'absence de réponse, au moins deux relances étaient envoyées par voie postale pour chaque questionnaire. Ces questionnaires ont permis

non seulement de suivre l'état de santé des participantes, mais également de recueillir des mises jour des informations collectées ou de nouvelles données par auto-déclaration. Le résumé des informations recueillies dans ces questionnaires est présenté dans la figure 5.

Figure 5. Données recueillies par auto-questionnaires dans la cohorte E3N



En sus des données recueillies de manière commune à tous les questionnaires, certains d'entre eux s'intéressaient plus particulièrement à une question spécifique. Le 2^{ème} questionnaire (Q2) s'intéressait à la vie reproductive des femmes, le 4^{ème} (Q4) aux données anthropométriques, les 3^{ème} et 8^{ème} (Q3 et Q8) comportaient un questionnaire d'histoire alimentaire. Tous les questionnaires de suivi comportaient des questions permettant de mettre à jour l'état de santé des participantes, le poids, la consommation de tabac, le statut ménopausique ou la prise de médicament. Tous les questionnaires sont disponibles sur le site de la cohorte <https://www.e3n.fr/les-donnees-e3n>.

1.1.3. Données biologiques

Des données biologiques ont été collectées auprès de 25 000 volontaires entre novembre 1994 et février 1999, et stockées à des fins d'analyses ultérieures dans le but de compléter les données issues des auto-questionnaires. Il s'agissait de prélèvements sanguins auprès de 24 505 femmes, aliquotés et séparés en 28 paillettes de 500 µL par sujet, et stockées dans de l'azote liquide.

De plus, une biothèque d'échantillons de salive a été constituée entre novembre 2009 et mai 2011 auprès de femmes n'ayant pas fourni de prélèvement sanguin, permettant une collecte de 44 775 prélèvements salivaires.

L'ADN extrait des échantillons de salive et de sang est stocké dans un congélateur dans les locaux de l'Institut Gustave Roussy.

1.1.4. Données de la MGEN

La MGEN met à disposition de l'équipe « Exposome et Hérité » des informations sur le statut vital des participantes, et la mise à jour de leur adresse postale tous les trois mois. De plus, elle fournit également depuis janvier 2004 l'ensemble des fichiers de remboursement des médicaments, ce qui permet d'avoir des données précises sur l'achat par les participantes de médicaments remboursés, date, durée de prise, dose etc.

Néanmoins, cette base de données de remboursements médicamenteux ne permet pas de savoir si le médicament a été réellement consommé par les participantes, et ne permet pas d'avoir accès aux médicaments à prescription hospitalière ni aux médicaments non soumis à prescription.

1.1.5. La cohorte E4N

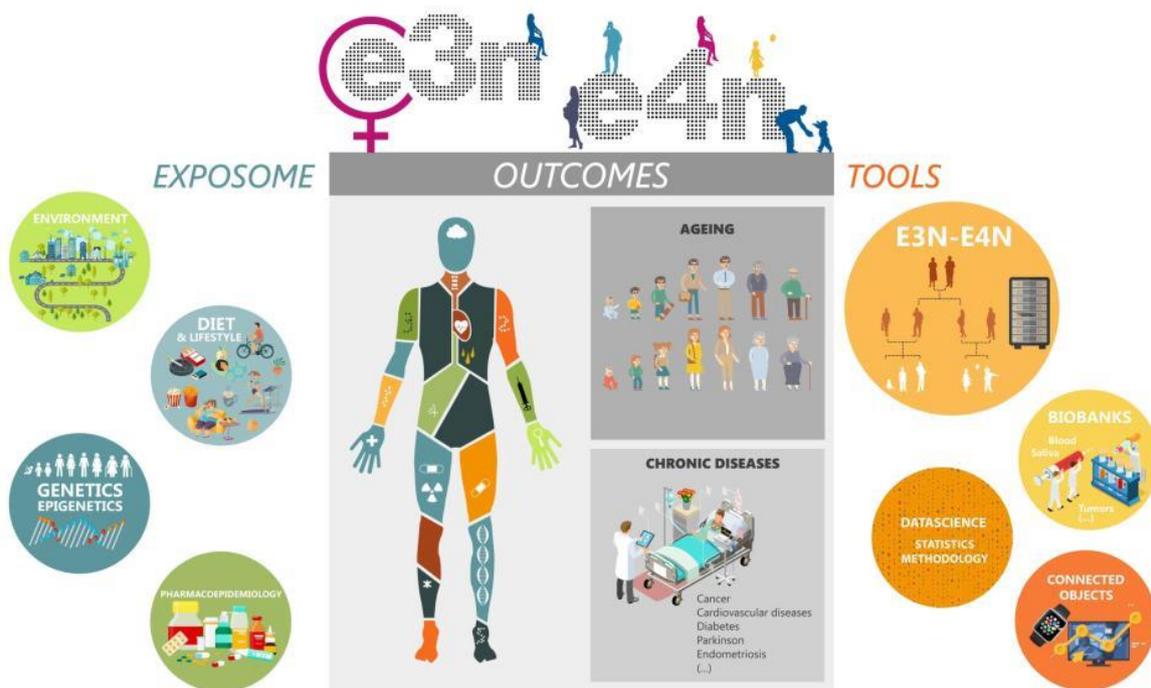
L'étude de cohorte E3N s'est enrichie par la création de l'étude multigénérationnelle E4N (Etude Epidémiologique auprès des enfants des femmes de la E3N), qui vise à inclure les membres de la famille des femmes de la cohorte E3N : les femmes E3N et les pères de leurs enfants constituent la première génération,



leurs enfants biologiques la deuxième génération, et leurs petits-enfants formeront la troisième génération.

À terme, le suivi des trois générations permettra de recueillir des informations sur les facteurs comportementaux et environnementaux à différentes périodes de la vie. L'objectif principal de cette étude E4N est d'étudier la santé en relation avec l'environnement et le mode de vie moderne chez des sujets d'une même famille, ayant un terrain génétique et un environnement commun. Le recrutement des enfants a débuté au dernier trimestre de l'année 2019.

Figure 6. Présentation des études E3N et E4N



1.1.6. La cohorte EPIC

La cohorte E3N est la composante française de l'étude européenne EPIC, une étude de cohorte prospective multicentrique européenne conçue pour étudier la relation entre l'alimentation, l'état nutritionnel, le style de vie, les facteurs environnementaux et l'incidence du cancer et d'autres pathologies chroniques. Elle regroupe à ce jour plus d'un demi-million de participants recrutés dans 23 centres dans dix pays européens (Figure 7).

Figure 7. Carte des centres EPIC



1.2. Données recueillies

1.2.1. *Données sur l'alimentation*

Un questionnaire alimentaire a été mis au point par l'équipe et envoyé aux participantes de l'étude afin de décrire leurs habitudes alimentaires. L'information sur les comportements alimentaires a été recueillie en juin 1993 (Q3) et en juillet 2005 (Q8), à l'aide d'un questionnaire d'histoire alimentaire semi-quantitatif validé par des rappels de 24 heures, et accompagné d'un livret de photographies également validé (Figure 7), facilitant les estimations des portions d'aliments ou de boissons. Le premier questionnaire alimentaire (Q3) a pu être analysé pour 74 524 participantes, qui ont été intégrées dans la cohorte EPIC. Ce questionnaire a été exploité dans le cadre de ce projet.

Le but de ce questionnaire était d'estimer les apports alimentaires moyens des femmes au cours de l'année précédant la date de réponse au questionnaire. Il était constitué de deux parties, une partie quantitative et une partie qualitative.

première partie du questionnaire, il lui était demandé dans la seconde partie de détailler sa consommation en différents légumes (chou, chou-fleur, choux de Bruxelles, épinards, endives, champignons, céleri branche, blettes, fenouil cuit, haricots verts, carottes, etc.). La fréquence de consommation de chaque composant alimentaire était estimée selon quatre modalités (figure 9).

Figure 10. Partie qualitative du questionnaire alimentaire

QUESTIONNAIRE ALIMENTAIRE – DEUXIEME PARTIE COMMENT REMPLIR

Inscrivez ici vos initiales :
(pour vérification)

Cette seconde partie détaille des groupes d'aliments. Merci de décrire votre alimentation au cours de l'année précédente.

1. Le détail par groupes d'aliments : les tableaux permettent de préciser votre fréquence de consommation pour chaque aliment qui les compose :

	0	+	++	+++	
Salade verte	X				aliments que vous consommez le moins aliments que vous consommez régulièrement aliments que vous consommez le plus
Endives en salade		X			
Poireaux en salade			X		
Artichauts				X	

aliments que vous ne consommez jamais ou moins d'une fois par mois

2. Les matières grasses
Pour les sauces ou la cuisson, indiquez la portion utilisée pour le nombre de personnes pour lesquelles vous cuisinez.

Quelle quantité de vinaigrette ou de sauce utilisez-vous pour assaisonner les crudités, la salade verte, ... ?

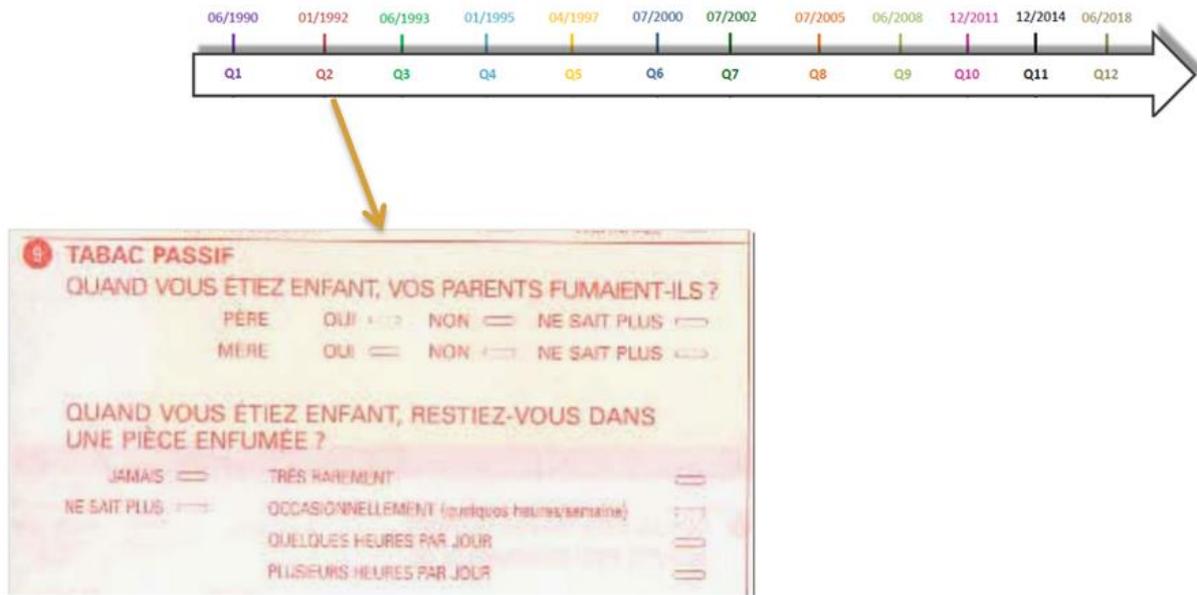
Nombre de cuillères à soupe pour un plat de personne(s) (Indiquez ici le nombre de personnes pour lesquelles vous cuisinez habituellement)

Ainsi, après pondération de la première partie par la seconde partie, le questionnaire a permis d'évaluer la consommation quotidienne moyenne d'un total de 208 aliments et boissons. Une étude de calibration a été menée et a permis d'obtenir un descriptif très détaillé des consommations alimentaires. Ces données ont été utilisées dans la constitution de la table de composition alimentaire rattachée au questionnaire, et qui a permis d'obtenir les apports journaliers moyens en de nombreux nutriments des participantes.

1.2.2. Données sur le tabagisme passif

Au deuxième questionnaire (Q2), les femmes devaient répondre à la question suivante : « Quand vous étiez enfant, restiez-vous dans une pièce enfumée ? » (Figure 11). Les modalités de réponse étaient : « jamais », « ne sait plus », « rarement », « occasionnellement (quelques heures par semaine) », « quelques heures par jour » ou « plusieurs heures par jour ». Les femmes étaient considérées comme exposées au tabagisme passif (TP) dans l'enfance si elles avaient répondu « quelques heures par jour » ou « plusieurs heures par jour ».

Figure 11. Question sur le tabagisme passif dans l'enfance

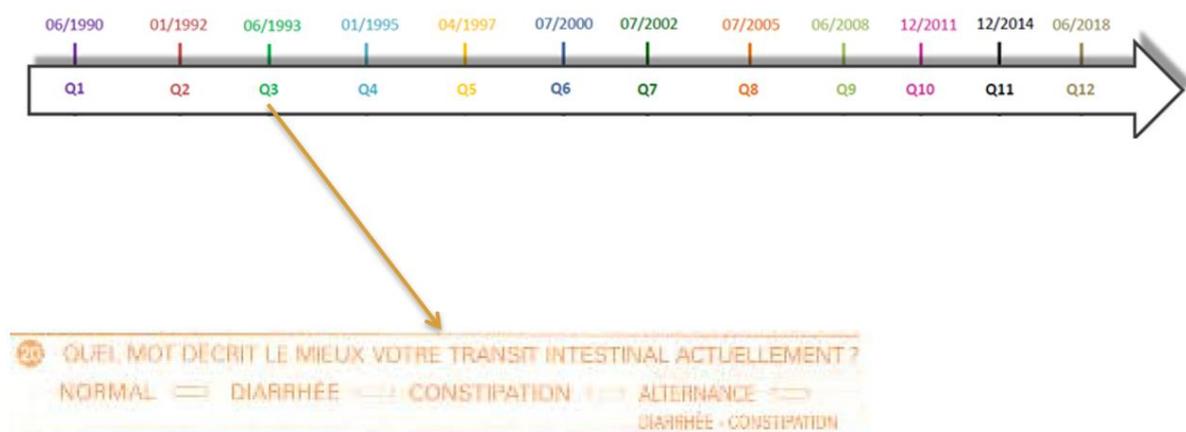


Le TP à l'âge adulte a été évalué à l'inclusion en demandant aux femmes de faire la somme du temps passé à la maison ou à l'extérieur de la maison pendant la journée dans une pièce où quelqu'un fumait. Ce temps était exprimé en heures : 0h, <1h ou le nombre d'heures. Elles étaient considérées comme exposées si elles l'étaient au moins une heure par jour.

1.2.3. Données sur le transit intestinal

Les données sur le transit intestinal habituel ont été évaluées à plusieurs questionnaires. Pour cette étude, nous sommes basés sur les réponses au troisième questionnaire (Q3). Les femmes étaient invitées à répondre à la question « quel mot décrit le mieux votre transit intestinal actuellement » parmi : « normal », « diarrhée », « constipation » et « alternance diarrhée-constipation ».

Figure 12. Question sur le transit intestinal (Q3)



1.2.4. Autres données

Statut tabagique

À chaque questionnaire, les femmes ont renseigné leur statut tabagique, à savoir si elles étaient au moment du questionnaire fumeuses régulières (au moins une cigarette par jour), fumeuses occasionnelles, anciennes fumeuses régulières, anciennes fumeuses occasionnelles, ou non-fumeuses (n'ayant jamais fumé). Nous l'avons regroupé en trois catégories : « fumeuses actives » (incluant les fumeuses régulières et occasionnelles), « anciennes fumeuses » (régulières ou occasionnelles) et « non-fumeuses ».

Niveau d'étude

Le niveau d'étude a été recueilli au cours du premier questionnaire (Q1), où les femmes pouvaient choisir entre les propositions suivantes : pas d'étude, certificat d'études, brevet d'études professionnelles, baccalauréat (bac), jusqu'à deux ans d'études supérieures, trois à quatre années d'études supérieures, cinq années ou plus d'études supérieures. Nous l'avons regroupé en trois catégories : inférieur au Bac, Bac à Bac +2, et >Bac +2.

Activité physique

Les données sur l'activité physique ont été collectées au questionnaire d'inclusion, puis à plusieurs questionnaires de suivi. Elles incluaient la marche, le nombre d'heures de sport ou d'activité vigoureuse ou modérée, les activités liées aux tâches ménagères, la pratique d'un sport, de bricolage, de jardinage, ou de vélo. Pour chaque activité, une dépense énergétique par rapport à la dépense énergétique au repos, en MET-h (*Metabolic equivalent task* en heure) a été estimée en se basant sur les recommandations du « *Compendium of Physical Activities* ». À partir de la fréquence et de la durée de pratique, nous avons estimé le nombre de MET-h par semaine.

Autres données médicales

D'autres données concernant des antécédents médicaux spécifiques validés, notamment le diabète, l'existence de MICI, etc. ont fait l'objet d'études antérieures (164,165) et ont été incluses dans ce projet.

2. Analyses statistiques

2.1. Analyses descriptives

Les analyses descriptives ont été réalisées à l'aide de statistiques usuelles simples telles que moyenne, médiane, écart-type, percentiles pour les variables continues, nombre et fréquences pour les variables catégorielles.

Les caractéristiques des populations ont été décrites à l'inclusion des études (Q1 ou Q3 selon la date d'inclusion choisie) selon la variable d'exposition principale ou selon le statut cas/non cas pour la cohorte E3N.

Pour comparer deux ou plusieurs groupes, les comparaisons ont été réalisées par des tests paramétriques : test de Student et analyse de variance (ANOVA, *analysis of variance*) pour les variables quantitatives, et test de Chi-2 pour les variables catégorielles.

2.2. Analyses de risque : modèles de Cox

2.2.1. Définition

Les modèles à risque proportionnel de Cox ont été utilisés pour l'ensemble des analyses de ce projet, permettant de modéliser la probabilité de survenue d'une PR pour un individu à un instant t sachant qu'il n'a pas eu de PR jusque-là (ou fonction de risque instantané), en fonction de variables explicatives à l'instant t . Il permet donc de prendre en compte des temps de suivi différents selon les individus, à la différence des modèles de régression logistique. Ce modèle constitue aujourd'hui la méthode la plus employée en épidémiologie et en biostatistique pour les analyses de données prospectives.

L'objectif de ce modèle est de quantifier la relation entre le facteur d'exposition principal et la survenue d'un évènement, en prenant en compte les données censurées. Le modèle de Cox exprime l'incidence instantanée (ou risque instantané) $h(t)$ de l'évènement en fonction du temps t et des valeurs que prennent les différentes covariables X_i (pour un individu de profil $X = (X_1, X_2, \dots, X_p)$) selon l'équation suivante :

$$h(t, X_i, \dots, X_p) = h_0(t) e^{(\sum \beta_i X_i)} = h_0(t) \exp(\beta X)$$

Dans cette formule, $h_0(t)$ constitue le risque instantané de maladie d'un sujet pour lequel toutes les variables X_i sont égales à 0, c'est-à-dire le risque instantané de « base ». Ce modèle ne permet pas d'estimer un risque absolu en fonction des valeurs des différentes covariables pour un individu étant donné que la forme de sa fonction de risque instantané n'est pas précisée, mais il permet de comparer le risque des individus selon leur exposition aux facteurs correspondant aux variables X_i .

En effet, il permet de calculer au-delà de la fonction de risque instantané, un rapport de risques instantanés (hazard ratio, HR), noté $HR(t)$, entre deux individus de profils respectifs X_1 et X_2 qui s'écrit :

$$h(t, X_i, \dots, X_p) = h_0(t) e^{(\sum \beta_i X_i)} = h_0(t) \exp(\beta X)$$

L'estimation des coefficients β_i de la partie paramétrée du modèle est l'objectif du modèle de Cox, et se fait par la méthode d'estimation du maximum de vraisemblance. Les intervalles de confiance correspondant à ces coefficients ou aux HR sont ensuite calculés.

Un HR significativement supérieur à 1 (borne inférieure de l'intervalle de confiance supérieure à 1) traduit ainsi une association positive entre la variable d'intérêt et l'évènement étudié, tandis qu'un HR significativement inférieur à 1 (borne supérieure de l'intervalle de confiance inférieure à 1) traduit une association inverse.

2.2.2. Hypothèses du modèle de Cox

Le modèle de Cox repose sur deux hypothèses : la proportionnalité des risques et la log-linéarité des covariables du modèle.

L'hypothèse de la proportionnalité des risques peut être vérifiée de plusieurs façons. La comparaison visuelle des courbes de survie des différents groupes comparés est la méthode la plus simple. De plus, il est usuel d'avoir une attitude conservatrice vis-à-vis de la validité du modèle de Cox dans une étude de cohorte de taille si importante, sauf lorsqu'il y a une forte évidence de non-proportionnalité.

L'hypothèse de log-linéarité correspond à l'augmentation du risque instantané si on passe d'un niveau d'une variable à l'autre. Pour vérifier cette hypothèse, il convient de modéliser le risque associé à la covariable en la catégorisant selon ses quartiles de distribution. Si on obtient une droite pour chaque quartile en fonction du centre de chaque classe de quartile, l'hypothèse de log-linéarité est respectée. Dans le cas contraire, il convient de ne pas incorporer la variable en continu dans le modèle et de la catégoriser en fonction de la pertinence clinique et statistique.

2.2.3. L'âge comme échelle de temps

Le modèle de Cox a été conçu initialement dans le cadre d'essais cliniques, où le début de l'étude ou l'origine est alors l'entrée dans l'essai.

En revanche, dans les études de cohorte en épidémiologie, le début de l'exposition et le début de l'observation sont rarement identiques car, pour un grand nombre de maladies, les individus sont à risque de développer la maladie dès leur naissance, mais ne sont observés qu'à partir de l'inclusion dans l'étude. Dans ce cas, il est préférable d'utiliser l'âge en échelle de temps, en fixant l'origine à la date de naissance de l'individu (âge nul) et le début de l'observation à l'âge d'inclusion dans l'étude (on parle alors d'entrée retardée) (166).

En effet, l'âge, beaucoup plus précis que la durée de suivi, est un déterminant de l'incidence de la maladie étudiée. Choisir l'âge comme échelle de temps implique néanmoins de considérer que les individus ne sont pas suivis depuis l'origine, et d'exclure les individus ayant déjà rencontré l'évènement (cas « prévalents » à l'inclusion).

2.2.4. Tests de tendance linéaire

Certaines variables ont été étudiées en différentes catégories ordonnées permettant une pertinence clinique. Par exemple, le score d'adhésion au régime méditerranéen, allant de 0 à 9, a été divisé en 3 catégories (faible adhésion de 0 à 3, adhésion moyenne de 4 à 5, et forte

adhésion de 6 à 9). Dans ce cas, les HR obtenus correspondent au risque comparé à la catégorie de référence (par exemple « faible adhésion »).

Afin de déterminer s'il existe une relation dose-effet, des tests de tendance linéaire ont été réalisés, en modélisant cette variable en tant que variable quantitative ou semi-quantitative. Chaque individu se voit ainsi imputer une valeur, correspondant en général à la médiane issue de sa catégorie dans la variable étudiée. Une valeur associée à un $P < 0,05$ témoigne d'une tendance linéaire statistiquement significative, avec une potentielle relation dose-effet.

2.2.5. Recherche d'interaction

Des tests d'interaction ont été utilisés afin d'analyser si les associations observées diffèrent selon les niveaux d'une autre variable. Ces tests incluent un terme d'interaction entre la variable d'exposition étudiée et la variable d'interaction potentielle. Dans le cas d'une interaction statistiquement significative (avec un $P < 0,05$), les analyses ont été stratifiées sur les différentes catégories de la variable d'interaction.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS version 9.4. (SAS Institute, Inc. Cary, North Carolina). Le seuil de significativité a été fixé à 0,05 pour l'ensemble des tests statistiques effectués. Tous les tests étaient bilatéraux.

PARTIE III : IDENTIFICATION DES CAS DE PR DANS LA COHORTE E3N

1. Introduction

Comme explicité dans l'introduction, en dehors du tabagisme actif, dont l'association avec la PR a été retrouvée de manière reproductible, le rôle d'autres facteurs environnementaux dans la physiopathologie de la PR a été suggéré mais les résultats des études étaient souvent contradictoires. Seules les études épidémiologiques, telles que les études cas-témoin ou les études de cohorte, peuvent répondre de manière appropriée à cette question.

Le principal avantage des études cas-témoin est que les cas sont faciles à identifier et à sélectionner, avec des phénotypes détaillés et des données biologiques voire génétiques facilement disponibles. Néanmoins, les principales limites sont une collecte rétrospective des facteurs environnementaux, le risque de biais de mémoire, et de biais de sélection des cas et des témoins.

Les études de cohorte offrent l'avantage d'une collecte prospective des facteurs environnementaux avant l'apparition de la maladie et d'une population de non-cas non biaisée. Cependant, les informations recueillies sur les phénotypes des maladies sont généralement limitées, et dans les grandes cohortes de population générale, les diagnostics sont souvent auto-rapportés.

La valeur prédictive positive (VPP) des diagnostics auto-rapportés de PR, à savoir la probabilité d'avoir réellement une PR chez un individu ayant déclaré avoir une PR, a été étudiée dans diverses populations et varie considérablement, entre 7 et 96 % selon les études (167–175) (Tableau 4).

Une des raisons évoquées est celle d'une confusion entre la PR et d'autres formes d'arthropathie, principalement l'arthrose, dont la prévalence est plus élevée que celle de la PR dans les populations générales [16]. C'est une confusion fréquente notamment dans les populations anglophones où les mots « *rheumatoid arthritis* » (PR) et « *osteoarthritis* » (arthrose) sont phonétiquement proches.

Si la VPP d'un diagnostic de PR auto-rapporté est faible, l'utilisation d'une telle définition de cas dans les études épidémiologiques pourrait créer un biais de sélection, en raison du taux élevé de faux positifs. Pour pallier ce manque de précision, certaines études ont utilisé des combinaisons avec des registres nationaux de patients, des dossiers de soins de santé et/ou des bases de données administratives, généralement basés sur les codes de la Classification internationale des maladies (CIM). Cependant, ces registres ne sont pas toujours disponibles et ces méthodes peuvent également manquer de spécificité (176–180). D'autres études ont confirmé les cas de PR autodéclarés en examinant les dossiers médicaux des participants, voire même avec un examen clinique de tous les cas potentiels (181). Cependant, dans les grandes cohortes, l'analyse des dossiers médicaux est longue et coûteuse et se heurte aux difficultés d'obtenir le consentement des patients et les dossiers médicaux (101,182,183). Ces difficultés soulignent la nécessité d'améliorer la précision de la définition des cas de PR basée sur les déclarations de patients.

Tableau 4. Résumé des études évaluant la valeur prédictive positive des diagnostics de PR auto-rapportés

Etude	Cohorte	VPP, %	Méthode de confirmation
Rasooly, 1995 (184)	Cohorte de l'université de Manchester, Royaume-Uni	90% sensibilité*	Registre de diagnostics cliniques
Kvien, 1996 (167)	Population générale, Norvège	22%	Confirmation par un rhumatologue
Star, 1996 (168)	Cohorte de patients avec fractures ostéoporotiques, Baltimore, USA	21%	Dossiers médicaux
Barlow, 1998 (170)	Cohorte de patients, Royaume Uni	96%	Dossiers des médecins généralistes
Karlson, 1999 (185)	Women's Health Cohort, USA	35,8%	Dossiers médicaux
Ling, 2000 (169)	Women's Health and Aging Study, USA	34%	Dossiers médicaux, médicaments, évaluation clinique
Cerhan, 2003 (186)	Iowa Woman's Health Study, USA	13,3%	Dossiers médicaux
Costenbader, 2006 (151)	Nurses' Health Study, USA	7%	Dossiers médicaux
Walitt, 2008 (172)	Women's Health Initiative, USA	42%	Dossiers médicaux
Videm, 2017 (175)	Nord-Trøndelag Health Study, Norvège	19,1%	Dossiers médicaux
O'Rourke, 2019 (187)	Cohorte du Massachusetts General Hospital, USA	32%	Dossiers médicaux électroniques

*VPP non rapportée dans cette étude. Abréviations : VPP : valeur prédictive positive ; USA : Etats-Unis.

L'objectif principal de cette première étude était d'évaluer la validité des cas auto-rapportés de PR dans une large cohorte de femmes françaises et de déterminer si l'utilisation d'informations supplémentaires obtenues à partir d'un questionnaire dédié et/ou d'une base de données de remboursements médicamenteux pouvait améliorer leur précision. Un objectif secondaire était d'utiliser les algorithmes conçus pour identifier les cas de PR dans cette grande cohorte pour les études épidémiologiques ultérieures. Cette étude a fait l'objet d'une publication scientifique (Annexe 4) (188).

2. Méthodes

2.1. Population d'analyse

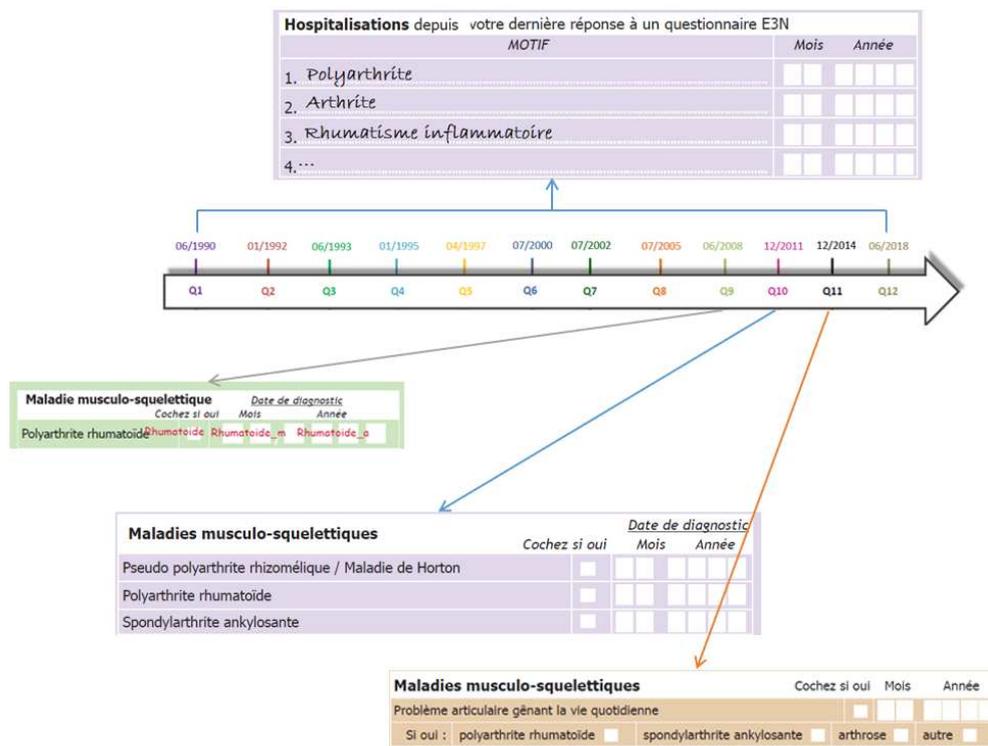
L'étude porte sur la cohorte E3N dont la description a été réalisée dans la partie *Matériel et Méthodes*. Pour rappel, dans cette cohorte, une base de données des remboursements de médicaments extrahospitaliers est disponible depuis 2004 pour toutes les femmes de la cohorte à partir de leur dossier de la MGEN.

2.2. Identification des cas de rhumatisme inflammatoire chronique (RIC) potentiels

Dans les 9^{ème}, 10^{ème} et 11^{ème} questionnaires de suivi (Q9, Q10 et Q11, envoyés respectivement en 2007, 2011 et 2014), les participantes pouvaient auto-rapporter un diagnostic de rhumatisme inflammatoire chronique (RIC) (PR et/ou spondylarthrite [SpA]) en cochant « oui » à la question « Avez-vous une PR ? » aux questionnaires Q9, Q10 et Q11, et "Avez-vous une spondylarthrite ankylosante" aux questionnaires Q10 et Q11. Elles étaient également conviées à préciser leur date de diagnostic du RIC (Figure 13). En outre, à chaque questionnaire à partir de l'inclusion, les femmes pouvaient indiquer si elles avaient été hospitalisées depuis le dernier questionnaire, et, le cas échéant, devaient préciser les raisons de ces hospitalisations (Figure 13).

Toutes les femmes qui ont auto-rapporté une PR ou une SpA dans les questionnaires et/ou dans les motifs d'hospitalisation étaient éligibles pour participer à cette étude de validation, les femmes ayant rapporté avoir une SpA servant de référence de non-cas.

Figure 13. Questions relatives aux rhumatismes inflammatoires chroniques dans les questionnaires de suivi



2.3. Développement d'un questionnaire de validation spécifique RIC

Un questionnaire de validation spécifique a été conçu afin de tester les diagnostics de PR et de SpA (Annexe 3). Ce questionnaire a été adapté d'un questionnaire téléphonique conçu par Guillemain *et al.*, avec des questions portant sur les symptômes cliniques et critères de classification de la PR (selon l'*American College of Rheumatology* [ACR] 1987) (15,189).

Dans ce questionnaire, les femmes avaient la possibilité de confirmer ou d'infirmer le diagnostic qu'elles avaient déclaré (Annexe 3, Q0, Q1). Nous avons également inclus des

questions supplémentaires, en demandant aux femmes si un médecin avait confirmé le diagnostic rapporté (médecin généraliste, rhumatologue et/ou interniste), la date du diagnostic du RIC, la date des premiers symptômes, la présence d'autoanticorps type facteur rhumatoïde (FR) et anticorps anti-peptide citrulliné (ACPA) et les traitements (traitements antérieurs et traitements actuels).

Toutes les femmes éligibles ont reçu ce questionnaire spécifique accompagné d'une lettre d'information. Elles étaient également invitées à renvoyer avec le questionnaire et les documents médicaux pertinents en lien avec leur pathologie rhumatismale, notamment les comptes rendus hospitaliers ou de consultation, les résultats de laboratoire, les radiographies des mains et des pieds, et les résultats de laboratoire portant sur les FR et les ACPA, lorsque ceux-ci étaient disponibles. Un premier envoi de ce questionnaire a été effectué en juin 2017, et un rappel a été envoyé en décembre 2017 aux femmes qui n'avaient pas répondu au premier envoi.

2.4. Analyse des dossiers médicaux

Les dossiers médicaux ont ainsi été obtenus pour un sous-groupe de femmes et comprenaient des comptes-rendus d'hospitalisation et/ou de consultation, des résultats de laboratoire et/ou des radiographies ostéoarticulaires. Ils ont été examinés indépendamment par deux médecins qualifiés, en aveugle par rapport aux diagnostics rapportés et ont confirmé ou non l'existence d'un RIC. La classification était basée sur l'expertise des examinateurs et non sur les critères stricts de l'ACR de 1987 ou les critères ACR/EULAR (*European League Against Rheumatism*) de 2010 (190,191), et a servi de référence ou « *Gold Standard* » pour évaluer la validité des diagnostics auto-rapportés, et des algorithmes de validation combinant des informations supplémentaires (*cf. infra*). Si les données médicales fournies étaient suffisantes pour confirmer un diagnostic, les examinateurs classaient les femmes comme atteintes de PR, ou non (avec l'existence potentielle de diagnostics alternatifs, tels que l'arthrose, la SpA, ou autre). Les désaccords entre les deux examinateurs ont été résolus par consensus. Si le diagnostic ne pouvait être confirmé par l'analyse des dossiers médicaux, les cas étaient considérés comme « incertains » et n'étaient pas utilisés pour déterminer la validité des algorithmes.

2.5. Développement d'algorithmes de validation

2.5.1. *Algorithmes basés sur le questionnaire spécifique RIC*

Sur la base des données du questionnaire spécifique RIC, plusieurs algorithmes de validation ont été élaborés par un consensus de rhumatologues.

Étaient définies comme des cas de PR selon ces algorithmes les femmes qui avaient confirmé avoir une PR dans le questionnaire spécifique et qui ont déclaré au moins un des éléments suivants (tableau 5) :

1. Le diagnostic de PR avait été confirmé par un rhumatologue et/ou un autre médecin (spécialiste en médecine interne ou médecin généraliste)
2. La prise actuelle ou ancienne de médicaments incluant des csDMARDs, ou bDMARDs (énumérés dans l'annexe 3, question 34)
3. L'existence d'un FR ou d'un ACPA positif
4. La présence d'au moins quatre des sept critères de classification de PR de l'ACR 1987 (énumérés dans l'annexe 3, questions 8,9,11,14–18).

2.5.2. Algorithme de validation à partir de la base de données de remboursements médicamenteux

La base de données de remboursements médicamenteux de la MGEN inclut pour toutes les participantes à la cohorte E3N, tous les médicaments délivrés par les pharmacies de ville depuis 2004. Ainsi, les médicaments délivrés uniquement par les pharmacies hospitalières (notamment les traitements intraveineux) et les médicaments utilisés avant 2004 n'étaient pas disponibles.

À l'aide de cette base de données de remboursements médicamenteux, nous avons conçu un deuxième algorithme : les femmes étaient considérées comme des cas de PR selon cet algorithme si elles avaient déclaré avoir une PR et si elles avaient bénéficié de remboursements de csDMARDs, bDMARDs utilisés dans le traitement de la PR, incluant le méthotrexate, le léflunomide, tout anti-TNF α sous-cutané (l'infliximab était exclu), l'abatacept, et le tocilizumab sous-cutané. Les corticoïdes oraux, largement utilisés pour d'autres raisons, n'ont pas été considérés comme suffisamment spécifiques pour être inclus dans cette définition. Cet algorithme avait déjà été utilisé pour déterminer les cas de PR dans notre cohorte dans une première étude (159). Tous les algorithmes sont présentés en détail dans le tableau 5.

Tableau 5. Algorithmes utilisés pour identifier les cas de polyarthrite rhumatoïde dans la cohorte E3N-EPIC

Algorithme d'identification**Algorithme 1 : utilisation du questionnaire spécifique RIC**

Auto-confirmation de la PR (question 1) + au moins un des critères suivants :

1. Diagnostic confirmé par un rhumatologue ou un médecin (question 2)
2. Utilisation actuelle ou passée de csDMARDs et/ou bDMARDs (question 34)
3. FR positif et/ou ACPA et/ou anticorps anti-fillagrine et/ou anti-kératine positifs (questions 16, 17 et 18)
4. Somme des questions suivantes ≥ 4 (1 point par réponse positive à chaque question)
 - Atteinte symétrique des articulations (question 8)
 - Atteinte des mains (question 9)
 - Plus de trois articulations touchées (question 11)
 - Raideur matinale > 1 heure (question 14)
 - Nodules sous-cutanés des coudes ou des mains (question 15)
 - FR, ACPA, ou anticorps anti-fillagrine ou anticorps anti-kératine positifs (questions 16, 17, ou 18).

Algorithme 2 : utilisation de la base de données de remboursements médicamenteux

Auto-déclaration d'une PR dans les trois questionnaires de suivi (2007, 2011, 2014) + au moins un remboursement de csDMARDs et/ou bDMARDs parmi le méthotrexate, le léflunomide, tous les inhibiteurs TNF- α sous-cutanés, l'abatacept sous-cutané et le tocilizumab sous-cutané dans la base de données de remboursements MGEN.

RIC : maladies rhumatismales inflammatoires ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; csDMARDs : médicaments antirhumatismaux synthétiques conventionnels ; bDMARDs : médicaments antirhumatismaux synthétiques biologiques ;

2.6. Identification des cas dans la cohorte E3N

Comme nous nous attendions à ce que la précision des diagnostics auto-déclarés de PR ne soit pas suffisante, nous avons utilisé les algorithmes conçus pour identifier les cas de PR dans notre cohorte (y compris parmi les femmes qui n'avaient pas fourni leur dossier médical).

Pour les femmes ayant répondu au questionnaire spécifique RIC, nous avons utilisé l'algorithme basé sur ce questionnaire (Algorithme 1).

Pour celles qui avait auto-rapporté une PR aux questionnaires Q9, Q10 et/ou Q11 mais qui n'avaient pas répondu au questionnaire de validation spécifique, ou qui étaient décédées, ou perdues de vue, nous avons ensuite utilisé l'algorithme basé sur la base de données de remboursement des médicaments (Algorithme 2).

Les femmes dont le dossier médical était disponible, identifiées comme des cas de PR par ces algorithmes, mais infirmées après revue des dossiers médicaux, ont été reclassées comme des non-cas (faux positifs) (N=47/339 dossiers médicaux, 11%).

2.7. Analyses statistiques

Pour évaluer les performances métrologiques des diagnostics auto-rapportés, et des deux algorithmes basés sur le questionnaire RIC et/ou la base de données de remboursements médicamenteux, nous avons utilisé les résultats issus de la revue des dossiers médicaux comme référence (ou *gold standard*).

Ainsi, cette évaluation a été réalisée sur le sous-groupe de participantes pour qui nous disposions de documents médicaux suffisants pour les classer comme cas de PR ou non. Le degré de concordance entre chaque algorithme et les diagnostics issus des dossiers médicaux a été évalué par la statistique kappa. La VPP et la valeur prédictive négative (VPN), la sensibilité et la spécificité de chaque algorithme ont été calculées.

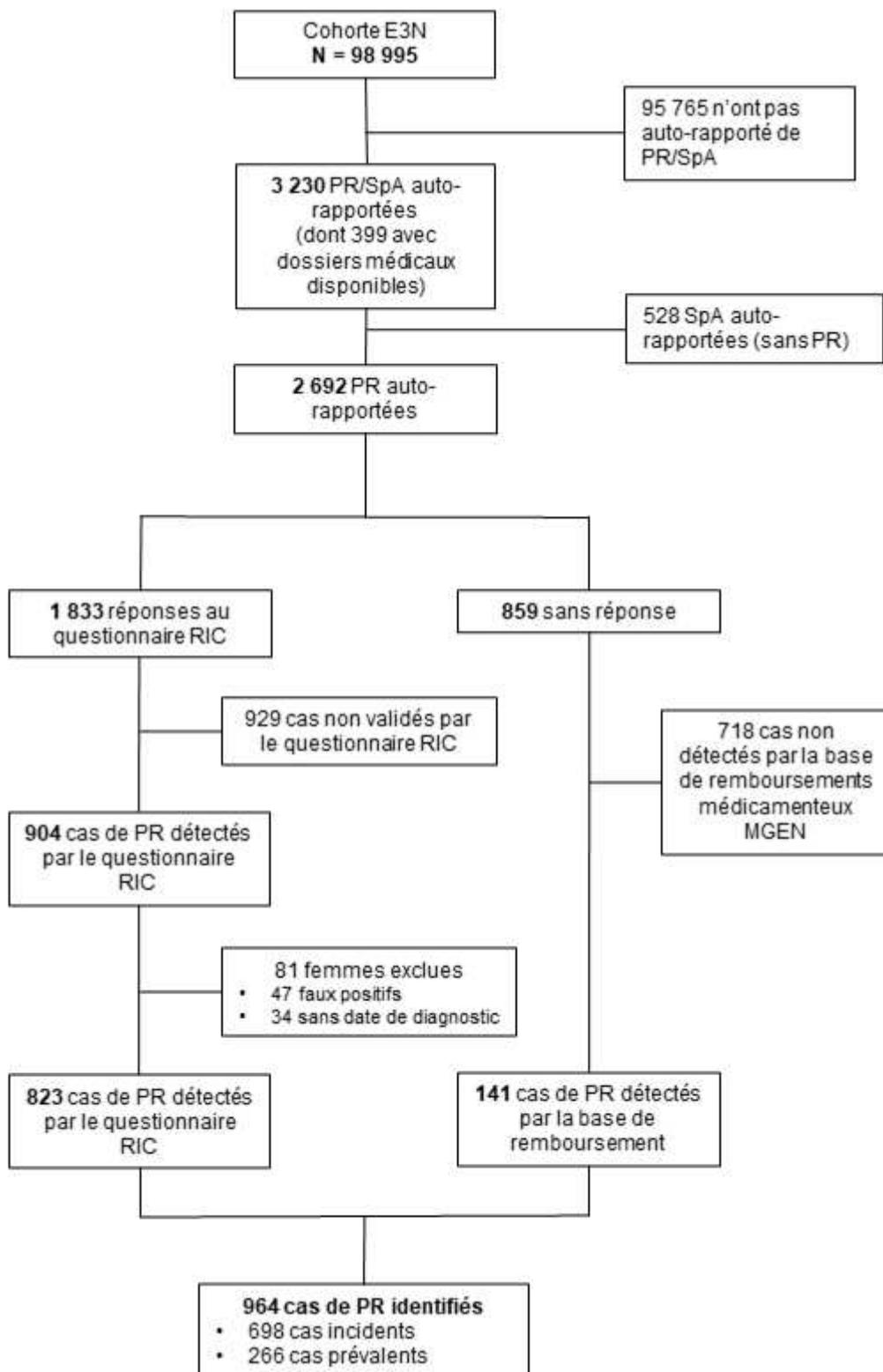
Enfin, nous avons présenté une analyse descriptive des caractéristiques démographiques de l'ensemble des femmes incluses dans la cohorte E3N, des femmes ayant auto-rapporté une PR, de celles ayant rapporté une PR et fourni leurs dossiers médicaux, des cas de PR confirmés par les dossiers médicaux, et des cas de PR identifiés en combinant les deux algorithmes. Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS, version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, Caroline du Nord, États-Unis).

3. Résultats

3.1. Description de la population d'étude

Parmi les 98 995 participantes, 3 230 femmes ont auto-rapporté un diagnostic de PR et/ou de SpA (à Q9, Q10, et/ou Q11 ou dans les questionnaires précédents, dans les parties en texte libre intitulées autres pathologies ou motifs d'hospitalisation) et étaient éligibles pour participer à l'étude de validation : 2 692 ont déclaré avoir une PR, 637 une SpA, et 109 ont déclaré avoir à la fois une PR et une SpA (Figure 12). Les caractéristiques démographiques de l'ensemble de la cohorte et des femmes ayant déclaré une PR sont décrites dans le tableau 6.

Figure 14. Diagramme de flux de l'étude de validation



E3N : "Etude Epidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle générale de l'Education Nationale" ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; SpA : spondylarthrite ; RIC : rhumatisme inflammatoire chronique ; MGEN : "Mutuelle Générale de l'Education Nationale".

Tableau 6. Caractéristiques à l'inclusion de la population étudiée

	Toutes les femmes	PR auto-rapportée	PR auto-rapportée avec dossiers médicaux disponibles	PR confirmée après examen du dossier	Cas de PR détectés par les algorithmes
N	(N=98 995)	(N=2 692)	(N=305)	(N=129)	(N=964)
Âge à Q1 (années)	49,4 (6,7)	51,1 (6,7)	49,6 (5,6)	48,5 (5,2)	50,2 (6,3)
Année de naissance					
< 1930	7 808 (7,9)	278 (10,3)	13 (4,3)	2 (1,6)	59 (6,1)
[1930–1940]	31 529 (31,9)	1 114 (41,4)	112 (36,7)	37 (28,7)	380 (39,4)
[1940–1950]	56 647 (57,2)	1 247 (46,3)	177 (58,0)	88 (68,1)	509 (52,8)
≥ 1950	3,011 (3,0)	53 (2,0)	3 (1,0)	2 (1,6)	16 (1,7)
Indice de masse corporelle à Q1 (kg/m ²)	22,6 (3,2)	23,2 (3,4)	23,0 (2,9)	22,9 (2,9)	23,0 (3,4)
Statut tabagique					
Non disponible	945 (1,0)	17 (0,6)	0 (0)	0 (0)	7 (0,7)
Fumeur actuel	14 755 (14,8)	420 (15,6)	40 (13,1)	16 (12,4)	158 (16,4)
Non-fumeur	53 130 (53,7)	1,465 (54,4)	176 (57,7)	75 (58,1)	504 (52,3)
Ancien fumeur	30 165 (30,5)	790 (29,4)	89 (29,2)	38 (29,5)	295 (30,6)
Tabagisme passif dans l'enfance	12 854 (13,0)	398 (14,8)	48 (15,7)	19 (14,7)	158 (16,4)
Niveau d'étude					
Non disponible	4 277 (4,3)	136 (5,1)	14 (4,6)	5 (3,9)	55 (5,7)
< Bac	16 185 (16,4)	597 (22,2)	61 (19,9)	19 (14,7)	186 (19,3)
Bac à Bac +2	44 986 (45,4)	1,186 (44,1)	131 (43,0)	57 (44,2)	432 (44,8)
Bac +3 et plus	33 547 (33,9)	773 (28,6)	99 (32,5)	48 (37,2)	291 (30,2)
Catégorie socio-professionnelle					
Non disponible	15 800 (16,0)	337 (12,5)	25 (8,2)	11 (8,5)	106 (11,0)
Enseignant	62 013 (62,6)	1,632 (60,6)	198 (64,9)	86 (66,7)	609 (63,2)
Cadres supérieurs et professions libérales	2 499 (2,5)	83 (3,1)	9 (3,0)	3 (2,3)	28 (2,8)
Professions intermédiaires	15 340 (15,5)	495 (18,4)	58 (19,0)	27 (20,9)	179 (18,6)
Chômeurs	2,602 (2,6)	106 (3,9)	10 (3,3)	1 (0,8)	28 (2,8)
Autre	741 (0,8)	39 (1,5)	5 (1,6)	1 (0,8)	14 (1,5)
Indice de déprivation	-0,3 (1,0)	-0,2 (1,0)	-0,1 (1,0)	-0,2 (0,9)	-0,3 (1,1)

Les résultats sont présentés en n (%) pour les variables catégorielles et en moyenne (ET) pour les variables continues. PR : polyarthrite rhumatoïde.

3.2. Détermination des cas de PR par examen des dossiers médicaux (*gold standard*)

Des courriers ont été envoyés à 2 924 des femmes éligibles (306 femmes n'ont pas pu être contactées pour cause de décès ou retrait du consentement), avec une lettre de rappel pour celles qui n'ont pas répondu.

Le questionnaire spécifique de validation a été renvoyé par 2 182 femmes éligibles (74,6 %), dont 1 833 femmes qui avaient auto-rapporté une PR (84 %) (Figure 14). Des documents médicaux ont été envoyés par 594 femmes (20,3%). Parmi elles, 195 (32,8%) n'ont pu être classées en raison de l'insuffisance des données médicales fournies et ont donc été exclues

de l'étude de validité des algorithmes. Ainsi, 399 femmes ont fourni des données médicales suffisantes pour établir leur diagnostic :

- 129 (32,3 %) ont été classées comme des cas de PR
- 60 (15,0 %) ont été classées comme des cas de SpA
- 210 (52,6 %) ont été classées comme ayant un autre diagnostic (arthrose ou autre diagnostic).

Les 399 femmes ont toutes rempli le questionnaire spécifique RIC et disposaient de données sur le remboursement des médicaments dans la base de données MGEN. La performance des différents algorithmes de diagnostic a ainsi été évaluée sur ce sous-ensemble de 399 femmes, parmi lesquelles 305 avaient auto-rapporté avoir une PR. Les caractéristiques démographiques de ces 305 femmes sont décrites dans le tableau 6.

3.3. Détermination de la validité des diagnostics auto-déclarés et des algorithmes de validation

Les concordances entre les diagnostics auto-rapportés et les diagnostics validés par l'examen des dossiers médicaux sont décrites dans le tableau 7. Sur les 305 femmes ayant déclaré une PR et disposant d'un dossier médical, seules 125 (41 %) d'entre elles ont été confirmées par l'examen du dossier, donnant une VPP et une spécificité de 41 et 33 %, respectivement, des diagnostics auto-rapportés. La concordance entre les diagnostics auto-rapportés de PR et la confirmation avec l'examen du dossier médical était faible (statistique kappa=0,2).

Tableau 7. Concordance entre les maladies rhumatismales auto-rapportées et l'examen des dossiers médicaux

Diagnostic auto-rapporté	N	Dossier médical disponible, n	Cas confirmés par les dossiers, n	Concordance n (%)
PR	2692	305	129	125 (40.9)
PR seulement	2583	290	129	122 (42.1)
SpA	637	90	60	48 (53.3)
SpA uniquement	528	75	60	42 (56.0)
PR et SpA	109	15	0	0 (0.0)
Total	3230	399		

PR : polyarthrite rhumatoïde ; SpA : spondylarthrite.

L'ajout des données du questionnaire spécifique a permis d'améliorer sensiblement la VPP et la spécificité (tableau 8). En combinant le diagnostic auto-rapporté et l'algorithme 1 du questionnaire (n'importe laquelle des 4 définitions), la VPP était de 72 %, la sensibilité de 94 % et la spécificité de 83 %, avec une statistique kappa de 0,7.

La combinaison associée aux meilleures performances (VPP, sensibilité et spécificité les plus élevées) était l'association d'une PR auto-rapportée et de l'utilisation d'un médicament spécifique contre la PR ; celle qui présentait la spécificité la plus faible était l'association d'une PR auto-rapportée et de la confirmation par un rhumatologue ou un autre médecin,

confirmation auto-rapportée par les femmes. Les combinaisons d'une PR auto-rapportée et d'un FR et/ou d'un ACPA positif ou des critères de l'ACR étaient spécifiques mais avaient les sensibilités les plus faibles. Les diagnostics alternatifs pour les faux positifs détectés par cet algorithme sont indiqués dans le tableau 9.

Tableau 8. Concordance entre PR auto-rapportée seule ou combinée au questionnaire RIC et à la base de données de remboursements médicamenteux avec examen des dossiers.

	Examen des dossiers (référence)			VPP, %	VPN, %	Sensibilité, %	Spécificité, %	Coefficient de kappa (IC95%)
	Oui	Non	Total					
PR auto-rapportée								
Oui	125	180	305	41,0	95,7	96,9	33,3	0,22 (0,17–0,28)
Non	4	90	94					
Total	129	270	399					
PR auto-rapportée + questionnaire spécifique RIC								
1. Confirmation par un rhumatologue ou un spécialiste en médecine interne								
Oui	120	43	166	72,3	96,1	93	83	0,71 (0,65–0,78)
Non	9	224	233					
Total	129	270	399					
2. Prise d'un médicaments de PR								
Oui	118	11	129	91,5	95,9	91,5	95,9	0,87 (0,82–0,93)
Non	11	259	270					
Total	129	270	399					
3. FR et/ou ACPA positifs								
Oui	72	3	75	96,0	82,4	55,8	98,9	0,61 (0,53–0,70)
Non	57	267	324					
Total	129	270	399					
4. Critères ACR								
Oui	63	7	70	90,0	79,9	48,8	97,4	0,52 (0,43–0,61)
Non	66	263	329					
Total	129	270	399					
L'une de ces 4 définitions								
Oui	121	47	168	72,0	96,5	93,8	82,6	0,71 (0,64–0,78)
Non	8	223	231					
Total	129	270	399					
PR auto-rapportée + base de données des remboursements de médicaments (au moins un remboursement)								
Oui	91	10	101	90,1	87,3	70,5	87,3	0,71 (0,63–0,78)
Non	38	260	298					
Total	129	270	399					
PR auto-rapportée + questionnaire IRD + base de données de remboursement des médicaments								
Oui	86	2	88	97,7	86,2	66,7	99,3	0,72 (0,64–0,79)
Non	43	268	311					
Total	129	270	399					

PR : polyarthrite rhumatoïde ; RIC : rhumatisme inflammatoire chronique ; IC95% : intervalle de confiance à 95%

Tableau 9. Autre diagnostic retenu pour les faux positifs détectés par les algorithmes

	Autre diagnostic
Faux positifs détectés par auto-déclaration + algorithme basé sur le questionnaire spécifique RIC, N=39	Arthrose (n=24) Périarthrite scapulo-humérale (n=5) Pseudo-polyarthrite rhizomélique (n=3) Syndrome de Sjögren primitif (n=3) Lupus érythémateux systémique (n=2) Ostéoporose (n=1) Lombosciatique (n=1)
Faux positifs détectés par auto-déclaration + algorithme basée sur base de données de remboursement, N=10	Rhumatisme psoriasique (n=7) Lupus érythémateux systémique (n=2) Arthrose associée à une maladie inflammatoire de l'intestin (n=1)

PR : polyarthrite rhumatoïde ; RIC : rhumatisme inflammatoire chronique

L'utilisation des données de remboursement des médicaments de la base de données MGEN a également amélioré la VPP et la sensibilité des diagnostics auto-rapportés (tableau 8). Si les femmes avaient indiqué avoir une PR dans les questionnaires de suivi et avaient au moins un remboursement d'un médicament spécifique à la PR, la VPP était de 90 %, la sensibilité de 71 %, la spécificité de 87 % et le coefficient kappa de 0,7.

Avec cet algorithme, 10 femmes ont été détectées par la base de données de remboursement de médicaments mais ne souffraient pas de PR (faux positifs, tableau 4). Toutes avaient reçu du méthotrexate. De même, 38 femmes n'ont pas été détectées par cet algorithme mais étaient atteintes de PR (faux négatifs) : 21 ont reçu du méthotrexate avant 2004, donc avant l'apparition de la base de données de remboursement des médicaments, 5 ont reçu des DMARD biologiques intraveineux non disponibles dans la base de données car à délivrance hospitalière, et 27 ont reçu des traitements qui n'étaient pas assez spécifiques de la PR pour être inclus dans notre algorithme (Tableau 10).

Tableau 10. Traitements des 38 cas de PR « faux négatifs » non détectés par l'algorithme de la base de données de remboursements médicamenteux

Traitement	N
Méthotrexate*	21
Glucocorticoïdes seuls	8
Hydroxychloroquine	14
Sulfasalazine	5
Infliximab	4
Rituximab	1

*Les femmes ont reçu du méthotrexate avant 2004, avant le début de la base de données sur les médicaments.

3.4. Identification des cas de PR dans la cohorte E3N

Enfin, nous avons utilisé les deux algorithmes décrits pour identifier les cas de PR dans notre cohorte.

Parmi les 1 833 femmes qui avaient répondu au questionnaire spécifique RIC et qui avaient rapporté avoir une PR, 904 cas de PR (49,3%) ont été confirmés par l'algorithme basé sur le questionnaire de validation (PR auto-rapportée et l'une des 4 définitions) (Figure 14). Parmi elles, nous avons exclu les 47 (5,2%) faux positifs (basés sur l'examen des dossiers médicaux) et les 34 (3,8%) cas de PR sans date de diagnostic, ne permettant pas de savoir s'il s'agissait de cas incidents ou prévalents. Finalement, 823 (44,9 %) cas de PR ont été identifiés par cet algorithme.

Le second algorithme basé sur la base de données de remboursement MGEN a été utilisé sur les 859 femmes éligibles restantes qui avaient déclaré une PR à Q9, Q10, Q11 ou aux motifs d'hospitalisation, mais qui n'avaient pas répondu au questionnaire. Cet algorithme a identifié 141 (16,4%) cas de PR supplémentaires.

Au total, 964 cas de PR ont été détectés par l'un des deux algorithmes, dont 698 cas incidents et 266 cas prévalents, au cours d'un suivi moyen de 25,2 ans. En outre, 65,1 % des cas identifiés l'ont été par au moins deux méthodes, et 16,4 % et 21 % ont même été validés par trois et quatre méthodes, respectivement (Tableau 11). Les caractéristiques démographiques des cas de PR identifiés sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 11. Nombre de méthodes permettant d'identifier les 964 cas de PR

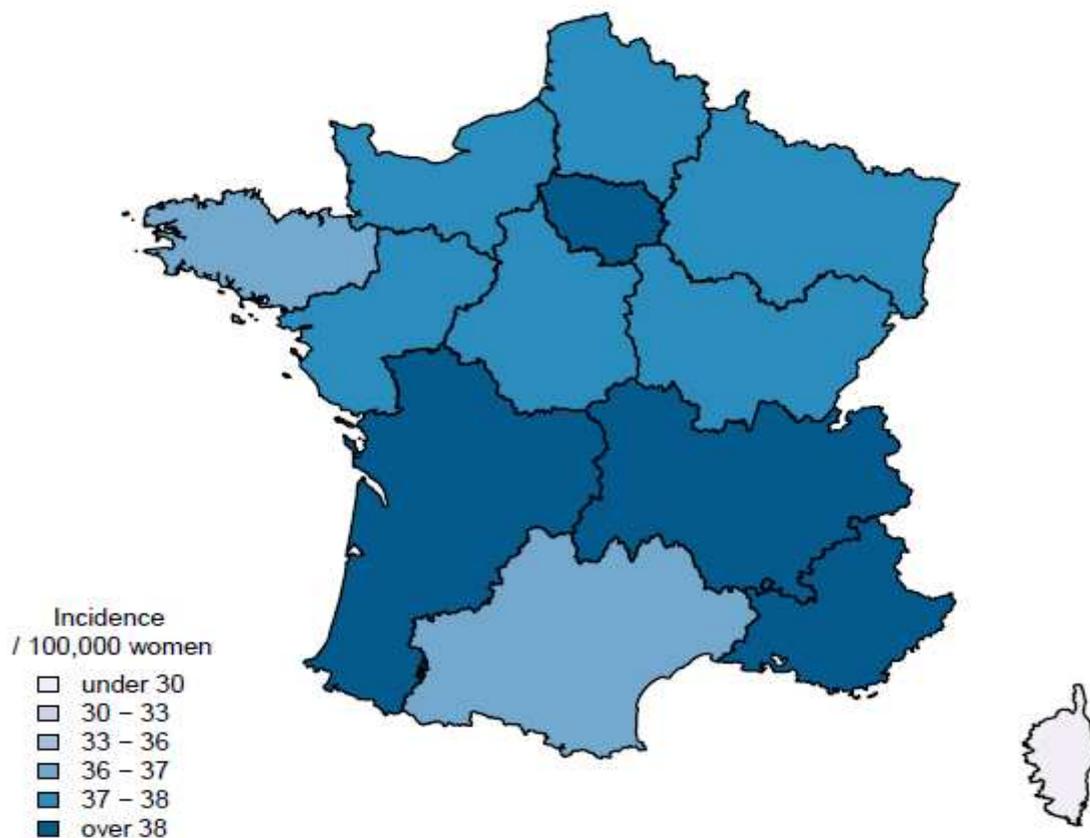
Nombre de méthodes	Méthode de validation				N (%)	Total N (%)
	Rhumatologue et/ou médecin	Traitement	FR et/ou ACPA	Critères ACR		
4					202 (21,0)	202 (21,0)
3					81 (8,4)	158 (16,4)
					61 (6,3)	
					14 (1,5)	
2					2 (0,2)	268 (27,8)
					1 (0,1)	
					1 (0,1)	
					222 (23,0)	
1					12 (1,2)	336 (34,9)
					32 (3,3)	
					1 (0,1)	
					1 (0,1)	
					141 (14,6)	
					193 (20,0)	
N (%)	828 (85,9)	699 (72,5)	314 (32,6)	313 (32,5)	964	

* Les traitements ont été collectés par le biais d'un questionnaire de validation et/ou par la base de données de remboursement des médicaments.

3.5. Incidence de polyarthrite rhumatoïde dans la cohorte

L'incidence brute de PR dans notre cohorte était de 35,2 cas /100 000 personnes-années (PA) (IC 95% 32,6–37,8). L'incidence variait fortement entre les régions françaises, de 27,4/100 000 PA en Bretagne à 45,2/100 000 PA en Provence-Alpes-Côte d'Azur (Côte d'Azur) (figure 15). Aucun cas n'a été détecté en Corse ou en France d'outre-mer, en raison du nombre relativement faible de femmes de la cohorte provenant de ces régions.

Figure 15. Incidence brute de polyarthrite rhumatoïde dans la cohorte E3N en France



4. Discussion

Dans cette grande cohorte prospective de femmes françaises, nous avons ainsi examiné la précision des diagnostics de PR auto-déclarés et fourni des informations intéressantes sur la manière de valider ces diagnostics.

Comme attendu, dans notre étude, la précision des diagnostics de PR auto-rapportés était faible. Cependant, la combinaison avec les réponses apportées par un questionnaire de validation spécifique fournissant des données (auto-rapportées) supplémentaires et/ou à une base de données de remboursement de médicaments, a considérablement amélioré la

précision des diagnostics de PR, avec une sensibilité, une spécificité et une VPP élevées. En utilisant ces algorithmes, nous avons pu détecter près de mille cas de PR dans cette cohorte, soit une incidence brute 35,2/100 000 PA. En utilisant les données de la base de données de l'assurance maladie entre 1989 et 1996 en France, Kahn *et al.* ont rapporté une incidence estimée à 20/100 000 PA (16). Cette estimation incluant à la fois les femmes et les hommes, la PR étant moins fréquente chez ces derniers, nos résultats sont cohérents avec ces estimations.

La fiabilité des diagnostics de PR auto-rapportés a déjà été évaluée dans d'autres cohortes (101,167–169,172,173,175,182), où les VPP, sensibilités et spécificités variaient considérablement en fonction de la formulation de la question et de la méthode de confirmation (registre, examen des dossiers médicaux, critères de classification de l'ACR et/ou évaluation clinique). En utilisant l'examen des dossiers médicaux comme référence, la VPP variait entre 7 et 35 %. Dans la NHS (182), Karlson *et al.* n'ont confirmé que 7 % des cas de PR auto-rapportés, en examinant les dossiers médicaux et en vérifiant la présence des critères ACR. Dans notre cohorte, les diagnostics de PR auto-rapportés étaient exacts pour environ 40% des cas. Néanmoins, la comparaison avec d'autres études, portant principalement sur des questionnaires en langue anglaise est difficile. En effet, notre taux plus élevé de validité peut s'expliquer en partie par les différences linguistiques, « rheumatoid arthritis » (PR) et « osteoarthritis » (arthrose) étant phonétiquement proches en anglais, mais pas en français, ainsi que par le niveau d'éducation élevé des femmes de la cohorte, pour lesquelles le taux de confirmation des pathologies auto-rapportées est en général élevé.

Néanmoins, la validité des diagnostics auto-rapportés n'était donc pas suffisante pour conduire des études épidémiologiques basées sur cette seule définition. Ainsi, pour améliorer la validité de nos diagnostics, nous avons utilisé d'autres données auto-rapportées d'un questionnaire spécifique de RIC, dérivé d'un questionnaire conçu pour valider les cas de PR et de SpA par des entretiens téléphoniques dans une population de patients de 10 unités de rhumatologie d'hôpitaux universitaires français (15). Nous l'avons adapté avec l'aide d'une association de patients (AFPRic) qui a revu la formulation et le phrasé pour rendre notre questionnaire plus compréhensible par des sujets de la population générale. Nous avons également ajouté des questions sur la présence ou l'absence de FR et/ou d'ACPA et sur les médicaments spécifiques de la PR. Grâce à ce questionnaire, la combinaison des diagnostics auto-rapportés et de l'auto-déclaration de médicaments spécifiques présentaient la meilleure performance. Bien que très spécifique et utile pour un phénotypage plus poussé de la maladie, l'auto-déclaration de la positivité d'un FR et/ou d'un ACPA avait une faible sensibilité, les femmes en population générale pouvant être moins apte à comprendre cette question. L'utilisation isolément de ce critère peut ainsi avoir une sensibilité insuffisante. L'utilisation des critères ACR dans le questionnaire avait également une faible sensibilité, car ces critères n'ont pas été conçus pour être utilisés dans des questionnaires auto-rapportés, mais ils étaient néanmoins très spécifiques. Nos résultats

démontrent que l'utilisation d'une liste limitée d'éléments, particulièrement axée sur des médicaments spécifiques, dans un questionnaire dédié pourrait améliorer considérablement la précision des diagnostics auto-rapportés.

Nous avons également évalué la performance de l'algorithme utilisant la base de données des remboursements de médicaments. Cette méthode avait été utilisée pour identifier les cas de PR dans la première étude sur la PR dans la cohorte E3N (159). Comme prévu, l'algorithme présente une spécificité et une VPP excellentes, mais sous-estime le nombre de cas de PR. En effet, la base de données n'inclue que les médicaments délivrés par les pharmacies communautaires (et non les biothérapies pouvant être administrées lors d'hospitalisation par exemple). Par ailleurs cette base n'est disponible que depuis 2004, ne permettant pas de détecter les patients traités avant cette date. Ainsi, si une base de données plus exhaustive (prenant en compte les délivrances hospitalières) et plus ancienne de médicaments était disponible, l'utilisation de l'algorithme basé sur la prise de médicament pourrait avoir une sensibilité encore plus élevée.

En utilisant les deux algorithmes, nous avons détecté près de mille cas de PR, principalement des cas incidents par rapport à l'inclusion dans la cohorte. Étant donné qu'une évaluation des dossiers médicaux (considérée comme la référence) n'était pas disponible pour toutes les femmes, il pourrait y avoir des cas de PR faussement positifs parmi elles. Mais étant donné le nombre de méthodes utilisées pour limiter leur nombre et leur précision, le taux de faux positifs est probablement faible.

Nous reconnaissons certaines limites à cette étude. Notre étude de validation était limitée aux femmes ayant déclaré un rhumatisme inflammatoire, ne permettant donc pas d'identifier les cas potentiels non déclarés ; en effet il aurait été nécessaire de disposer des dossiers médicaux de l'ensemble des femmes de la cohorte pour identifier tous les faux négatifs. Cependant, cette cohorte est composée majoritairement d'enseignantes, très scrupuleuses à rapporter toutes leurs pathologies, avec une tendance à déclarer plutôt par excès que par défaut, et peu de faux négatifs ont été identifiés dans d'autres pathologies pour lesquelles l'identification des faux négatifs était plus facile. Ainsi, les sensibilités et les VPN rapportées doivent être interprétées avec prudence. Cependant, notre principale préoccupation était plutôt d'éviter les faux positifs, c'est-à-dire de vérifier les cas détectés, plutôt que d'éviter de manquer quelques cas de PR. Par conséquent, il est possible qu'il y ait quelques cas de PR non détectés dans le groupe des non-cas, mais ce nombre est probablement faible et, étant donné le côté non-différentiel par rapport aux variables d'exposition, et le grand nombre de non-cas dans notre cohorte, l'incidence sur l'estimation des HR est négligeable. Par ailleurs, notre étude de validation s'appuie sur un questionnaire supplémentaire. Les réponses à ce questionnaire n'ont pas été obtenues pour toutes les femmes, ce qui pourrait créer un biais de réponse. Cependant, ce biais a été limité par

l'utilisation de la base de données de remboursement des médicaments pour les femmes qui n'ont pas répondu au questionnaire de validation.

Une autre limite pourrait être la représentativité de l'échantillon de femmes qui ont fourni leur dossier médical, envoyé sur une base volontaire, donc non au hasard. Cela aurait pu introduire un biais de sélection en faveur d'une maladie plus grave, ce qui aurait gonflé la précision. Cependant, l'examen des dossiers médicaux n'a confirmé le diagnostic de PR que chez 41% d'entre elles, ce qui montre que des cas et des non-cas ont fourni un dossier médical. En outre, les femmes qui ont fourni leur dossier médical ne différaient pas des autres femmes qui ont déclaré leur RIC en termes d'âge ou de niveau d'éducation.

Enfin, les algorithmes que nous avons conçus pourraient s'avérer utiles pour valider les diagnostics de PR dans d'autres cohortes de population générale. Cependant, ils pourraient être difficiles à transposer du contexte de soins français à un autre ; ainsi, toutes les données potentiellement disponibles pour la validation (base de données de médicaments, registres nationaux de patients, dossiers de soins primaires et/ou bases de données de sorties d'hôpital) doivent être considérées.

En conclusion, notre étude souligne la faible validité des diagnostics de PR auto-rapportés, même chez les femmes instruites, et témoigne de la difficulté de valider les cas dans de larges cohortes. Nous avons démontré que cette précision pouvait être améliorée en utilisant les données de remboursement des médicaments et/ou d'autres données auto-rapportées à partir d'un questionnaire spécifique. Même si la vérification des diagnostics de PR à l'aide d'un examen complet des dossiers médicaux est probablement l'une des meilleures options, il semble que l'obtention d'autres informations, en particulier sur le traitement spécifique de la PR, soit auprès des patients eux-mêmes, soit à partir des bases de données de l'assurance maladie, pourrait constituer une alternative raisonnable. Ceci pourrait épargner les difficultés d'obtention de dossiers médicaux complets, ainsi que le temps et le coût de l'examen des dossiers médicaux. Même s'il est beaucoup moins sensible, le fait d'obtenir la confirmation de la positivité de l'ACPA ou du FR auprès des patients est également très spécifique, et offre l'avantage de donner une caractéristique phénotypique clé, particulièrement importante lors de l'étude de facteurs de risque de la PR. Nos résultats pourraient aider d'autres équipes qui cherchent à identifier les cas de PR dans les grandes études épidémiologiques. En outre, la validation de près de 1 000 cas de PR dans notre cohorte servira de base à des études épidémiologiques, notamment celles constituant les autres objectifs de ce projet de thèse.

PARTIE IV : TABAGISME PASSIF ET RISQUE DE PR

1. Introduction

Le tabagisme actif est un facteur de risque majeur de polyarthrite rhumatoïde. C'est celui qui a été le plus souvent étudié, et dont l'association a été le plus fréquemment retrouvée, en particulier avec les PR séropositives (ACPA +), plus particulièrement chez les porteurs de l'HLA-DRB1-épitope partagé (192–197). Dans une méta-analyse, par rapport aux non-fumeurs, les personnes ayant fumé entre 1 et 10 paquets-années avaient un surrisque de PR de 26 %, tandis que le risque doublait chez ceux qui avaient fumé plus de 20 paquets-années (36).

Néanmoins, l'association entre l'exposition au tabagisme passif (TP) dans l'enfance (TPe) ou à l'âge adulte (TPa) et le risque PR a été peu étudiée. À l'âge adulte, l'exposition au TP sur le lieu de travail ou à la maison n'a pas été associée à la PR dans deux études cas-témoins et une étude de cohorte [8–10]. Dans un travail préliminaire portant sur la cohorte E3N, nous avons préalablement identifié pour la première fois que, par rapport aux femmes fumeuses n'ayant jamais été exposées au TPe, les femmes fumeuses exposées aux TPe avaient un risque accru de PR (159). Dans ce travail préliminaire, nous n'avons néanmoins pas pu identifier le TP comme étant un facteur de risque de PR, indépendamment du tabagisme actif, probablement en raison d'une insuffisance de puissance. En effet, au moment de cette étude, seule une partie des cas de PR avait été identifiée par l'algorithme de remboursement médicamenteux par la MGEN, soit seulement 371 cas incidents (159). Maintenant que d'autres cas ont été validés, notamment avec le questionnaire de validation spécifique, nous avons réévalué l'exposition au TPe et au TPa (188).

Ainsi, les objectifs de cette étude étaient d'étudier la relation entre l'exposition au TPe et/ou au TPa et le risque de PR dans une cohorte prospective de femmes françaises.

2. Méthodes

2.1. Population d'analyse

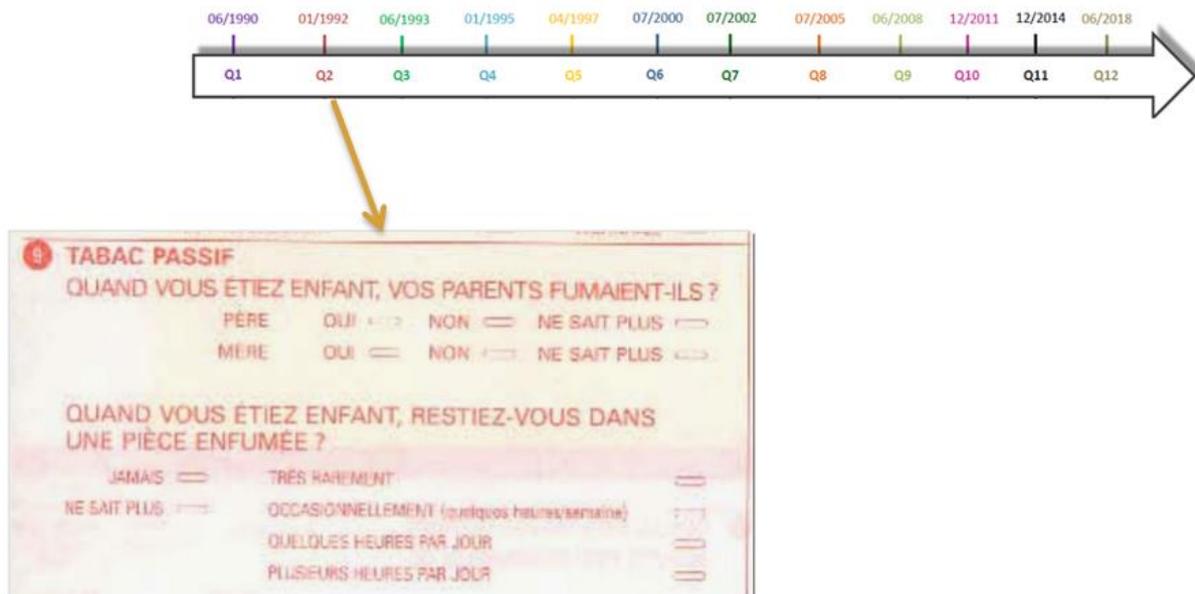
Cette étude se base sur la cohorte E3N préalablement décrite. L'identification des cas de PR a été également décrite dans le chapitre précédent (188).

Nous avons exclu les femmes qui n'avaient rempli aucun des trois questionnaires où étaient recueilli le diagnostic de RIC (Q9, Q10 et Q11), les femmes dont le diagnostic de PR avait été écarté après évaluation des dossiers médicaux (faux positifs), les cas de PR prévalents survenus avant l'inclusion, et les cas de PR dont la date de diagnostic n'était pas disponible.

2.2. Données recueillies

Au deuxième questionnaire (Q2), les femmes devaient répondre à la question suivante : « Quand vous étiez enfant, restiez-vous dans une pièce enfumée ? » (Figure 16). Les modalités de réponse étaient : « jamais », « ne sait plus », « rarement », « occasionnellement (quelques heures par semaine) », « quelques heures par jour » ou « plusieurs heures par jour ». Les femmes étaient considérées comme exposées aux TP dans l'enfance si elles avaient répondu « quelques heures par jour » ou « plusieurs heures par jour ».

Figure 16. Question sur le tabagisme passif dans l'enfance



Le TP à l'âge adulte a été évalué à l'inclusion en demandant aux femmes de faire la somme du temps passé à la maison ou à l'extérieur de la maison pendant la journée dans une pièce où quelqu'un fumait. Ce temps était exprimé en heures : 0h, <1h ou le nombre d'heures. Elles étaient considérées comme exposées si elles l'étaient au moins une heure par jour. Les caractéristiques démographiques (niveau d'éducation) et le statut tabagique actif (non-fumeur, ancien fumeur, fumeur actuel) à l'inclusion ont été utilisés. Les indices de masse corporelle (IMC) ont été calculés à l'inclusion en divisant le poids (kilogrammes) par la taille (mètres carrés).

2.3. Analyses statistiques

Les caractéristiques des femmes à l'inclusion ont été décrites sous forme de moyennes [ET] pour les variables continues et en effectif (%) pour les variables catégorielles.

Le suivi débutait à la date à laquelle le premier questionnaire a été envoyé (inclusion) et s'achevait à la date de diagnostic de PR, du dernier questionnaire rempli, du décès ou de la perte de vue, en fonction de l'évènement survenant le premier.

Pour estimer le risque de PR, nous avons calculé les HR et leurs IC95% en utilisant des modèles de Cox en prenant l'âge comme échelle de temps (modèle 1), et ajusté sur le statut

tabagique actif à l'inclusion (jamais, actuel ou ancien fumeur), l'autre type de TP (TPa pour les études portant sur le TPe, et TPe pour les analyses portant sur le TPa), le niveau d'éducation et l'IMC à l'inclusion (modèle 2).

Les analyses ont été ensuite stratifiées sur le statut tabagique actif (en deux catégories : fumeurs actifs ou anciens fumeurs et non-fumeurs). Les interactions potentielles entre le tabagisme actif et le TP ont été étudiées.

Enfin, nous avons construit un modèle qui prenait en compte l'exposition aux TPe et/ou TPa et le tabagisme actif (fumeurs actifs ou anciens fumeurs et non-fumeurs). Ce modèle a été utilisé pour calculer les risques absolus de PR associés au tabagisme actif associé ou non au TPa et/ou TPe).

Les âges moyens [ET] au diagnostic de la PR ont été également calculés en fonction des différentes catégories de tabagisme (actif et passif) et comparés à l'aide d'une analyse de variance.

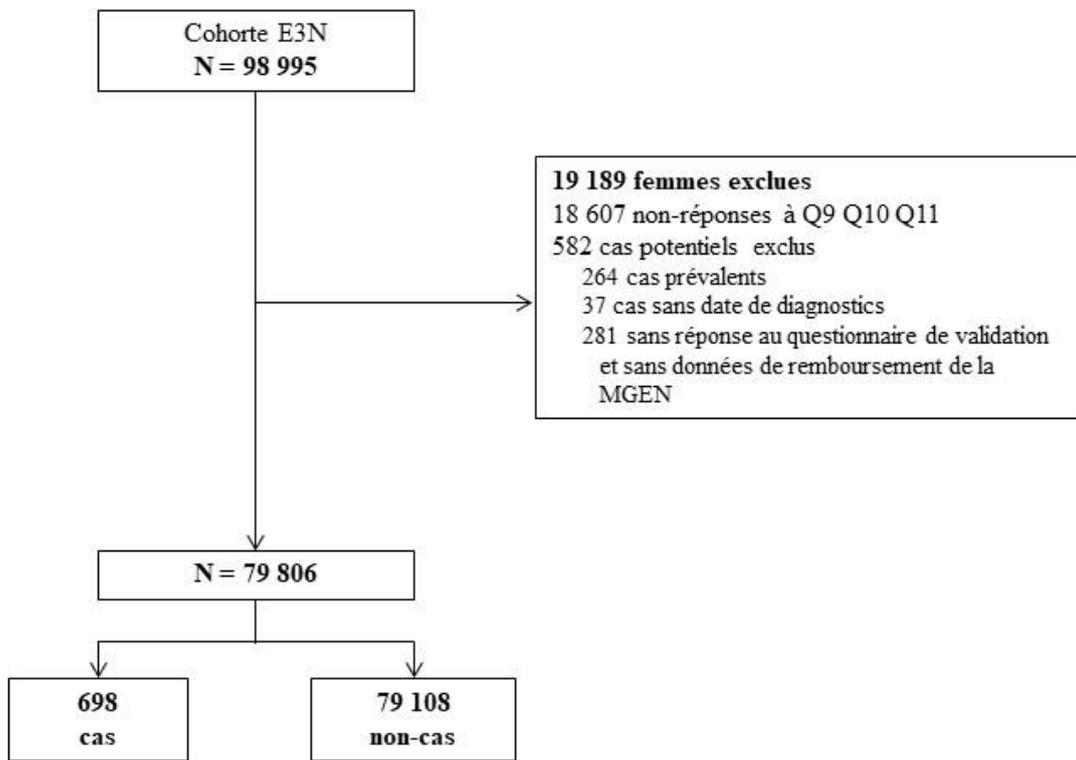
Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS, version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, Caroline du Nord, États-Unis). Toutes les valeurs *P* étaient bilatérales et considérées comme significatives si $P < 0,05$.

3. Résultats

3.1. Description de la population d'étude

Parmi les 98 995 femmes incluses dans la cohorte, 79 806 remplissaient les critères d'inclusion, dont 698 cas incidents de PR (Figure 17). L'âge moyen (\pm SD) à l'inclusion dans la cohorte était de 49,0 (\pm 6,4) ans. Les cas incidents de PR ont été diagnostiqués après une moyenne de 11,7 (\pm 5,8) années après l'inclusion. L'âge moyen (\pm SD) au moment du diagnostic de PR était de 65,2 (\pm 8,3) ans pour les PR incidentes.

Figure 17. Diagramme de flux sur l'étude du tabagisme passif



Abréviations : E3N : *Etude Epidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle générale de l'Education Nationale*, PR : polyarthrite rhumatoïde

Les caractéristiques de l'ensemble de la population étudiée en fonction de l'exposition au TPe et au TPa sont présentées dans le tableau 12. Dans l'ensemble de la population étudiée, 10 810 (13,5 %) femmes avaient été exposées au TPe, 42 807 (53,6 %) au TPa, 6 581 (8,3 %) au deux et 47 036 (58,9 %) au TPe et/ou TPa.

Concernant le tabagisme actif, 36 636 (45,9 %) femmes étaient fumeuses actives ou anciennes fumeuses (14,2 % de fumeuses actives et 31,7 % d'anciennes fumeuses). Par rapport aux non-fumeuses, les femmes exposées au tabac (fumeuses actives ou anciennes fumeuses) avaient un risque augmenté de PR, avec un HR de 1,23 (IC95% [1,06–1,43]).

Tableau 12. Caractéristiques de la population d'étude en fonction de l'exposition au tabagisme passif dans l'enfance et à l'âge adulte (N=79 806)

	Exposition au tabagisme passif dans l'enfance		Exposition au tabagisme passif à l'âge adulte		
	Total (N=79 806)	Non (N=68 996)	Oui (N=10 810)	Non (N=36 999)	Oui (N=42 807)
Âge à l'inclusion (années)	49,0 (6,4)	49,1 (6,4)	48,6 (6,3)	50,1 (6,8)	48,1 (5,9)
Indice de masse corporelle (kg/m ²)					
< 18,5 kg/m ²	1 738 (2,2)	1 523 (2,2)	215 (2,0)	745 (2,0)	993 (2,3)
18,5–25 kg/m ²	65 255 (81,8)	56 506 (81,9)	8 749 (80,9)	30 332 (82,0)	34 923 (81,6)
25–30 kg/m ²	10 737 (13,5)	9 203 (13,3)	1 534 (14,2)	5 047 (13,6)	5 690 (13,3)
≥ 30 kg/m ²	2 076 (2,5)	1 764 (2,6)	312 (2,9)	875 (2,4)	1 201 (2,8)
Niveau d'éducation					
< Bac	12 025 (15,1)	10 195 (14,7)	1 830 (16,9)	5 952 (16,1)	6 073 (14,1)
Bac à Bac+2	40 306 (50,5)	34 743 (50,4)	5 563 (51,5)	20 549 (55,5)	19 757 (46,2)
Bac+3 et plus	27 475 (34,4)	24 058 (34,9)	3 417 (31,6)	10 498 (28,4)	16 977 (39,7)
Tabagisme actif					
Fumeuse active	11 328 (14,2)	9 734 (14,1)	1 594 (14,7)	2 269 (6,1)	9 059 (21,2)
Non-fumeuse	43 170 (54,1)	37 917 (55,0)	5 253 (48,6)	23 322 (63,1)	19 848 (46,4)
Ancienne fumeuse	25 308 (31,7)	21 345 (30,9)	3 963 (36,7)	11 408 (30,8)	13 900 (32,4)
Diabète sucré	575 (0,7)	487 (0,7)	88 (0,8)	286 (0,8)	289 (0,7)

Les résultats sont exprimés en nombre (%) pour les variables catégorielles et en moyenne (ET) pour les variables continues. Aucune donnée manquante.

3.2. Tabagisme passif dans l'enfance et risque de PR

Les associations entre l'exposition au TPe et le risque de PR sont présentées dans le tableau 13. Dans l'ensemble de la population, l'exposition au TPe était associée à un surrisque de PR dans tous les modèles, y compris après ajustement sur l'exposition au TPa (HR 1,24 ; IC95% 1,01–1,51 dans le modèle 2).

En stratifiant nos analyses sur le statut tabagisme actif, le TPe était associé à la PR uniquement chez les femmes n'ayant jamais fumé (HR 1,40 ; IC95% 1,06–1,86). Cependant, le terme d'interaction n'était pas statistiquement significatif ($P=0,28$).

Dans l'ensemble de la population, par rapport aux femmes non fumeuses n'ayant jamais été exposés au TPe, le risque de PR chez les fumeuses non exposées au TPE était accru (HR 1,38 ; IC95% 1,04–1,83), et de la même amplitude que le risque des femmes fumeuses n'ayant jamais été exposées au TPe (HR 1,37 ; IC95% 1,03–1,82).

Tableau 13. Hazard ratios (intervalles de confiance à 95 %) associés au risque de polyarthrite rhumatoïde (PR) en fonction de l'exposition au tabagisme passif durant enfance dans la population globale (N = 79 806) et en fonction du statut tabagisme actif.

	Non-cas N (%)	Cas de PR N (%)	Modèle 1 HR (IC95%)	Modèle 2 HR (IC95%)
Toute la population				
Exposition au TPe				
Non	68 412 (86,48)	584 (83,67)	Référence	Référence
Oui	10 696 (13,52)	114 (16,33)	1,26 [1,03 ; 1,54]	1,24 [1,01 ; 1,51]
<i>P</i>			0,023	0,037
Non fumeuses				
Exposition au TPe				
Non	37 624 (87,87)	293 (83,71)	Référence	Référence
Oui	5 196 (12,13)	57 (16,29)	1,42 [1,07 ; 1,88]	1,40 [1,06 ; 1,86]
<i>P</i>			0,016	0,019
Fumeuses actives et anciennes fumeuses				
Exposition au TPe				
Non	30 788 (84,84)	291 (83,62)	Référence	Référence
Oui	5 500 (15,16)	57 (16,38)	1,11 [0,83 ; 1,47]	1,10 [0,83 ; 1,46]
<i>P</i>			0,48	0,50
Toute la population				
Non fumeuses – non exposées au TPe	37 624 (47,56)	293 (41,98)	Référence	Référence
Non fumeuses – exposées au TPe	5 196 (6,57)	57 (8,17)	1,41 [1,06 ; 1,88]	1,38 [1,04 ; 1,83]
Fumeuses – non exposées au TPe	30 788 (38,92)	291 (41,69)	1,27 [1,08 ; 1,50]	1,26 [1,07 ; 1,49]
Fumeuses – exposées au TPe	5 500 (6,95)	57 (8,17)	1,41 [1,06 ; 1,87]	1,37 [1,03 ; 1,82]

M1 : Ajusté sur l'âge (échelle de temps)

M2 : Ajusté sur l'âge (échelle de temps), le tabagisme actif (fumeuse active, non-fumeuse, ancienne fumeuse, sauf pour les analyses stratifiées et combinées), le tabagisme passif à l'âge adulte, l'indice de masse corporelle (kg/m^2) ($< 18,5 \text{ kg/m}^2$, $[18,5-25[\text{ kg/m}^2$, $[25-30[\text{ kg/m}^2$, $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) et le niveau d'éducation ($<$ bac, bac à bac+2, $>$ bac+3).

P pour l'interaction entre le statut tabagique et le tabagisme passif pendant l'enfance = 0,28

Abréviations : TPe : tabagisme passif dans l'enfance ; HR : hazard ratios ; 95% CI : intervalle de confiance à 95%.

3.3. Tabagisme passif à l'âge adulte et risque de PR

Les associations entre l'exposition au TPa et le risque de PR sont présentées dans le tableau 14. Le TPa était également associé au risque de PR dans tous les modèles, y compris après ajustement sur l'exposition au TPe (HR 1,19 ; IC95% 1,02–1,40 dans le modèle 2).

Il n'y avait pas non plus d'interaction entre le TPa et le tabagisme actif. Dans les analyses stratifiées sur le tabagisme actif, l'exposition au TPa n'était associée à une augmentation du risque de PR que chez les femmes n'ayant jamais fumé (HR 1,27 ; IC95% 1,02–1,57).

Dans l'ensemble de la population, dans le modèle 2, par rapport aux non fumeuses non exposées au TPa, le risque de PR des non fumeuses exposées au TPa était augmenté (HR 1,24 ; IC95% 1,00–1,53) et était du même ordre de grandeur que le risque des fumeuses non exposées au TPa (HR 1,26 ; IC95% 1,00–1,59). Le risque de PR était le plus élevé si les femmes étaient à la fois fumeuses et exposées au TPa (HR 1,46 ; IC95% 1,20–1,79).

Tableau 14. Hazard ratios (intervalles de confiance à 95 %) associés au risque de polyarthrite rhumatoïde (PR) en fonction de l'exposition au tabagisme passif à l'âge adulte dans la population globale (N = 79 806) et en fonction du statut tabagisme actif.

	Non-cas N (%)	Cas de PR N (%)	Modèle 1 HR (IC95%)	Modèle 2 HR (IC95%)
Toute la population				
Exposition au TPa				
Non	36702 (46,39)	297 (42,55)	Référence	Référence
Oui	42406 (53,61)	401 (57,45)	1,24 [1,07 ; 1,44]	1,19 [1,02 ; 1,40]
<i>P</i>			0,005	0,025
Non fumeuses				
Exposition au TPa				
Non	23147 (54,06)	175 (50,00)	Référence	Référence
Oui	19673 (45,94)	175 (50,00)	1,26 [1,02 ; 1,56]	1,27 [1,02 ; 1,57]
<i>P</i>			0,032	0,029
Fumeuses actives et anciennes fumeuses				
Exposition au TPa				
Non	13555 (37,35)	122 (35,06)	Référence	Référence
Oui	22733 (62,65)	226 (64,94)	1,15 [0,92 ; 1,43]	1,16 [0,93 ; 1,44]
<i>P</i>			0,22	0,20
Toute la population				
Non fumeuses – non exposées au TPa	23 147 (29,26)	175 (25,07)	Référence	Référence
Non fumeuses – exposées au TPa	19 673 (24,87)	175 (25,07)	1,25 [1,01 ; 1,54]	1,24 [1,00 ; 1,53]
Fumeuses – non exposées au TPa	13 555 (17,13)	122 (17,48)	1,24 [0,99 ; 1,57]	1,26 [1,00 ; 1,59]
Fumeuses – exposées au TPa	22 733 (28,74)	226 (32,38)	1,45 [1,18 ; 1,76]	1,46 [1,20 ; 1,79]

M1 : Ajusté sur l'âge (échelle de temps)

M2 : Ajusté sur l'âge (échelle de temps), le tabagisme actif (fumeuse active, non-fumeuse, ancienne fumeuse, sauf pour les analyses stratifiées et combinées), le tabagisme passif à l'âge adulte, l'indice de masse corporelle (kg/m²) (< 18,5 kg/m², [18,5–25[kg/m², [25–30[kg/m², ≥ 30 kg/m²) et le niveau d'éducation (<bac, bac à bac+2, >bac+3).

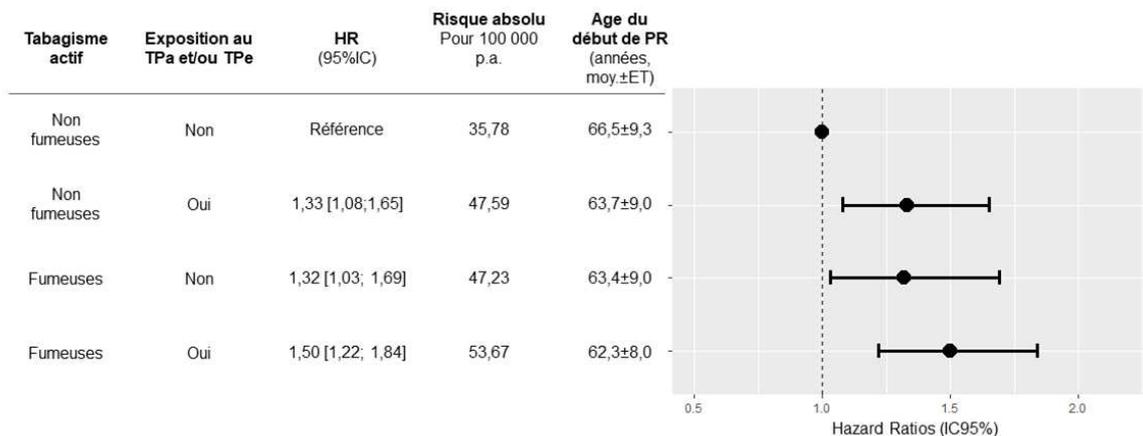
P pour l'interaction entre le statut tabagique et le tabagisme passif à l'âge adulte = 0,40

Abréviations : TPa : tabagisme passif à l'âge adulte ; HR : hazard ratios ; 95% CI : intervalle de confiance à 95%.

3.4. Exposition cumulée au tabagisme actif et actif

Dans l'ensemble de la population, par rapport aux femmes n'ayant jamais été exposées au TPe et/ou au TPa, les femmes exposées aux TPe et/ou TPa, quel que soit le statut tabagisme actif, présentaient un risque accru de PR (figure 18). Le risque absolu de PR était le plus faible chez celles qui n'avaient jamais été exposées au tabagisme actif et au TP (TPe et/ou TPa) (35,8/100 000 personnes-années), alors qu'il était le plus élevé chez les femmes exposées au TPe et/ou au TPa (53,7/100 000 personnes-années). Le risque absolu de PR chez les non fumeuses et exposées au TPe et/ou TPa (47,6/100 000 personnes-années) était très proche du risque des femmes fumeuses n'ayant jamais été exposées aux TPe et/ou TPa (47,2/100 000 personnes-années).

Figure 18. Risque de PR incidente et âge au début de la PR en fonction du statut tabagique et de l'exposition au tabagisme passif (SP) pendant l'enfance et/ou à l'âge adulte.



Les résultats sont exprimés sous forme de HR, les barres représentant les IC95%. Ce modèle a été ajusté sur l'âge (comme échelle de temps), l'indice de masse corporelle et le niveau d'éducation, et utilisé pour calculer les risques absolus de PR associés au statut tabagique et à l'exposition au TPe et/ou TPa.

HR : hazard ratio ; TPa : tabagisme passif à l'âge adulte ; TPe : tabagisme passif dans l'enfance ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ; p.a. : personne-années ; moy : moyenne.

3.5. Âge au diagnostic de PR en fonction de l'exposition au tabagisme actif et passif

Les âges moyens (\pm ET) au diagnostic de PR en fonction du tabagisme actif et passif (TPe et/ou TPa) sont décrits dans le tableau 15. L'âge au diagnostic de PR était le plus élevé chez les femmes n'ayant jamais été exposées au tabac (actif, TPa ou TPe) ($66,55 \pm 9,30$ ans), tandis qu'il était le plus bas chez les femmes fumeuses et exposées au TPe, quelle que soit l'exposition au TPa ($60,7 \pm 9,19$ ans si elles étaient également exposées au TPa, et $60,3 \pm 8,83$ si elles ne l'étaient pas) (Tableau 15). L'âge au diagnostic de PR était intermédiaire et similaire chez les non fumeuses non exposées au TP et les fumeuses non exposées au TP.

Tableau 15. Âges moyens au diagnostic de PR en fonction du statut tabagique

Statut tabagique	PR, N	Âge au diagnostic de PR (années)	P
<i>En fonction du TPe</i>			0.0015
Non fumeuses – non exposées au TPe	293	65,1 (9,3)	
Non fumeuses – exposées au TPe	57	64,2 (8,9)	
Fumeuses – non exposées au TPe	291	63,0 (8,6)	
Fumeuses – exposées au TPe	57	60,6 (9,0)	
<i>En fonction du TPa</i>			0.0002
Non fumeuses – non exposées au TPa	175	66,3 (9,0)	
Non fumeuses – exposées au TPa	175	63,5 (9,2)	
Fumeuses – non exposées au TPa	122	63,0 (10,0)	
Fumeuses – exposées au TPa	226	62,4 (7,9)	
<i>En fonction du TPe ou TPa</i>			0.001
Non fumeuses – non exposées au TPe ni au TPa	149	66,5 (9,3)	
Non fumeuses – non exposées au TPe – exposées au TPa	144	63,5 (9,0)	
Non fumeuses – exposées au TPe – non exposées au TPa	26	64,6 (7,3)	
Non fumeuses – exposées au TPe – exposées au TPa	31	63,7 (10,2)	
Fumeuses – non exposées au TPe ni au TPa	107	63,4 (10,1)	
Fumeuses – non exposées au TPe – exposées au TPa	184	62,8 (7,5)	
Fumeuses – exposées au TPe – non exposées au TPa	15	60,3 (8,8)	
Fumeuses – exposées au TPe – exposées au TPa	42	60,7 (9,2)	
<i>En fonction du TPe et/ou TPa</i>			< 0.001
Non fumeuses – non exposées au TPe et/ou TPa	149	66,5 (9,3)	
Non fumeuses – exposées au TPe et/ou TPa	201	63,7 (9,0)	
Fumeuses – non exposées au TPe et/ou TPa	107	63,4 (9,0)	
Fumeuses – exposées au TPe et/ou TPa	241	62,3 (8,0)	

Les résultats sont exprimés en nombre pour les variables catégorielles et en moyenne (ET) pour les variables continues.

4. Discussion

Dans cette grande cohorte prospective basée sur une population de femmes françaises, nous avons ainsi rapporté que l'exposition aux TPe et/ou au TPa était associée à un risque accru de PR, en particulier chez les femmes n'ayant jamais fumé de manière active.

Ce risque était similaire à celui des fumeuses de manière active sans exposition au TP, en particulier pour l'exposition au TPa. L'exposition au TPe est particulièrement associée au risque de PR, qui peut survenir plus tôt que chez les femmes n'ayant jamais été exposées au tabac.

Ces données ouvrent de nouvelles hypothèses physiopathologiques sur le développement de la PR. Il a été considéré que le tabagisme favorise la citrullination et, chez les personnes génétiquement prédisposées, l'immunisation à la citrulline peut se produire des années avant les premiers symptômes de la maladie (193,197). Le fait que l'exposition au tabac au tout début de la vie durant l'enfance soit associée à une augmentation du risque de PR peut suggérer que le tabac pourrait avoir une action générale sur le développement du système immunitaire durant sa genèse.

Nous reconnaissons néanmoins certaines limites à cette étude. Tout d'abord, notre population ne comprenait que des femmes françaises et l'identification des cas de PR reposait en partie sur des données auto-rapportées. Néanmoins le processus de validation s'est avéré avoir une sensibilité et une spécificité élevées (partie III). De plus, l'exposition au TPe n'a été évaluée qu'à un seul moment et nous ne disposons pas de données quantitatives sur le tabagisme actif cumulé et les paquets-années. Enfin, notre définition de l'exposition au TPe et/ou au TPa a été arbitraire et se base sur des données auto-rapportées. En conclusion, l'exposition au TPe et/ou au TPa est associée à un risque accru de PR. Une telle exposition devrait être évitée autant que possible, en particulier chez les personnes à risque de PR, afin de prévenir l'apparition de la maladie.

PARTIE V : TROUBLES DU TRANSIT ET RISQUE DE PR

1. Introduction

Les déséquilibres des microbiotes pourraient avoir un lien avec la PR. En effet, certains déséquilibres du microbiote oral pourraient être associés au risque de PR. En effet, un lien entre les affections parodontales et la PR a été suggéré dans plusieurs études épidémiologiques (198–201). Certaines bactéries orales, telles que *Porphyromonas gingivalis* ou *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, qui peuvent également induire la citrullination des protéines, ont été considérées comme jouant un rôle dans la physiopathologie de la PR (202–205).

De plus en plus de données indiquent que des altérations du microbiote intestinal pourraient être impliquées dans la physiopathologie de la PR (206). En comparant la composition des microbiotes intestinaux de patients atteints de PR et celle des microbiotes d'individus sains, plusieurs études ont rapporté un déséquilibre parmi les patients atteints de PR, avec une forte association positive entre un microbiote intestinal dominé par *Prevotella copri* (138,139,207,208). Chez des PR débutantes et non traitées, il pourrait également exister une réponse immunitaire anti-*Prevotella copri* (139,209). Cependant, ces études se sont principalement concentrées sur des PR déjà établies ou récentes alors que le déclenchement de l'auto-immunité pourrait se produire plusieurs années avant l'apparition des symptômes cliniques, comme le montre la détection d'auto-anticorps spécifiques jusqu'à une médiane de 4,5 ans avant l'apparition des symptômes (210).

Les troubles gastro-intestinaux, notamment la diarrhée et/ou la constipation chroniques, peuvent avoir de nombreuses étiologies, telles que les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) ou les troubles fonctionnels intestinaux (TFI), ces derniers étant très fréquents en population générale (211). Néanmoins, dans certaines de ces étiologies, le microbiote intestinal pourrait jouer un rôle central dans la physiopathologie. La composition du microbiote intestinal des patients atteints de TFI (prédominant sur la diarrhée et/ou la constipation chronique) était altérée par rapport aux témoins sains dans certaines études (212–216). Ces troubles pourraient ainsi refléter une altération du microbiote intestinal.

À ce jour, peu d'études prospectives ont étudié l'association potentielle entre les troubles gastro-intestinaux chroniques et l'apparition d'une PR des années, voire des décennies plus tard.

L'objectif de cette étude était ainsi d'étudier cette association au sein d'une grande cohorte prospective de la population générale de femmes françaises. Ce travail a fait l'objet d'une publication scientifique (Annexe 5) (217).

2. Méthodes

2.1. Population d'analyse

Cette étude se base sur la cohorte E3N préalablement décrite dans la partie II. L'identification des cas de PR a été également décrite dans la partie III (188). En l'absence de statut d'anticorps, leurs rhumatologues ou leurs médecins généralistes ont été contactés par téléphone. Les cas ont été considérés comme séropositifs s'ils étaient positifs pour le FR et/ou l'ACPA.

Pour cette étude, nous avons exclu les femmes qui n'avaient pas de suivi après l'inclusion, les femmes n'ayant pas répondu au troisième questionnaire (Q3) envoyé en 1993, qui recueillait les données sur le transit intestinal, ou si cette donnée n'était pas disponible sur le questionnaire. Nous avons également exclu les femmes qui n'avaient rempli aucun des trois questionnaires où étaient recueilli le diagnostic de RIC (Q9, Q10 et Q11), les femmes ayant auto-déclaré un autre RIC que la PR (SpA notamment), les femmes dont le diagnostic de PR avait été écarté après évaluation des dossiers médicaux (faux positifs), les cas de PR prévalents survenus avant l'inclusion, et les cas de PR dont la date de diagnostic n'était pas disponible. De plus, les femmes ayant un diagnostic confirmé de MICI, tel que validé dans des études préalables (218) ont également été exclues.

2.2. Données recueillies

Les données sur le transit intestinal « chronique » ont été évaluées à plusieurs questionnaires. Pour cette étude, nous nous sommes basées sur les réponses indiquées au troisième questionnaire (Q3) qui étaient exploitables. Les femmes étaient invitées à répondre à la question « quel mot décrit le mieux votre transit intestinal actuellement » parmi : « normal », « diarrhée », « constipation » et « alternance diarrhée-constipation » (Figure 12).

Pour cette étude, parmi les femmes ayant répondu au questionnaire alimentaire qui avait été simultanément envoyé avec le 3^{ème} questionnaire (Q3), les données d'alimentation ont été utilisées, telles que décrites dans le chapitre méthode (219).

2.3. Analyses statistiques

Les caractéristiques des patients au moment du 3^{ème} questionnaire (baseline) ont été présentées sous forme de moyennes [ET] pour les variables continues et d'effectifs (%) pour les variables catégorielles. Ces caractéristiques ont été comparées entre les différentes catégories de transit intestinal (normal, diarrhée, constipation, ou alternance diarrhée-constipation) à l'aide de tests du Chi-2 pour les variables catégorielles et d'analyses de variance pour les variables continues.

Concernant les variables d'ajustement, il existait des données manquantes dans <5% des observations. Celles-ci ont été imputées par la valeur médiane pour les variables quantitatives et par la catégorie modale pour les variables catégorielles pour les analyses ultérieures, ce qui s'est avéré satisfaisant dans les autres études E3N, avec un faible risque de biais (220–222).

Pour estimer le risque de PR, nous avons utilisé des modèles de Cox en prenant l'âge comme échelle de temps. Les HR et leurs IC95% ont été calculés (modèle 1). Les femmes contribuaient au modèle à partir du troisième questionnaire (Q3), et jusqu'au diagnostic de PR, au décès, au dernier questionnaire (Q11), ou à la date de perte de vue, selon l'évènement survenant en premier. La variable d'intérêt dans cette étude était le transit intestinal habituel à Q3, et considéré en quatre catégories : normal (référence), diarrhée, constipation et alternance diarrhée/constipation. Les modèles multivariés ont d'abord été ajustés sur le statut tabagique actif (évalué au 3^{ème} questionnaire en trois catégories : non-fumeuse, fumeuse active et ancienne fumeuse) (modèle 2), puis sur d'autres facteurs de confusion potentiels, notamment le TPe (oui ou non), le niveau d'éducation (<bac, bac à bac+2, bac+3 et plus), et l'indice de masse corporelle (<18,5, 18,5–25, 25–30, >30 kg/m²) (modèle 3). Les interactions potentielles entre le transit intestinal et les autres covariables ont été testées en incluant des termes d'interaction. Le tabagisme actif étant un facteur de risque majeur de PR, des analyses stratifiées ont été réalisées en fonction du statut tabagique (non fumeuse et fumeuse actif ou ancienne fumeuse).

L'alimentation pouvant être un facteur de confusion potentiel, et pouvant jouer sur le transit intestinal, une première analyse de sensibilité a été réalisée sur la sous-population des femmes ayant rempli le questionnaire alimentaire (N=1 436 après exclusion des femmes ayant des apports énergétiques aberrants extrêmes). Le modèle correspondant (modèle 4) a été ajusté en plus du troisième modèle sur les consommations de café, de thé et de café décaféiné (0, <1, 1–3, ou >3 tasses/jour, 1 tasse=125 ml), d'alcool (0 ; 0–0.5 ; 0.5–1 ; 1–2 ; >2 verres/jour), de glucide, de fibres alimentaires, de vitamine D, de fruits, de légumes, de produits céréaliers, de viande transformée et de produits laitiers (tous en quartiles de grammes par jour). Ce modèle a également été ajusté sur l'activité physique (en MET-jour), sur les antécédents de dysthyroïdie (aucune, hypothyroïdie, hyperthyroïdie) et de diabète de type 2 au troisième questionnaire.

Afin de prendre en compte le délai potentiel entre le déclenchement de l'auto-immunité et l'apparition de la maladie, et pour éviter le risque de biais de causalité inverse, des analyses de sensibilité supplémentaires ont été réalisées en excluant tous les cas de PR survenus moins de 2, 5 et 10 ans, respectivement, après le troisième questionnaire (baseline). Les modèles 1, 2 et 3 ont été utilisés sur ces populations.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS, version 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, Caroline du Nord, États-Unis). Toutes les valeurs de P étaient bilatérales et considérées comme statistiquement significatives si $P < 0,05$.

3. Résultats

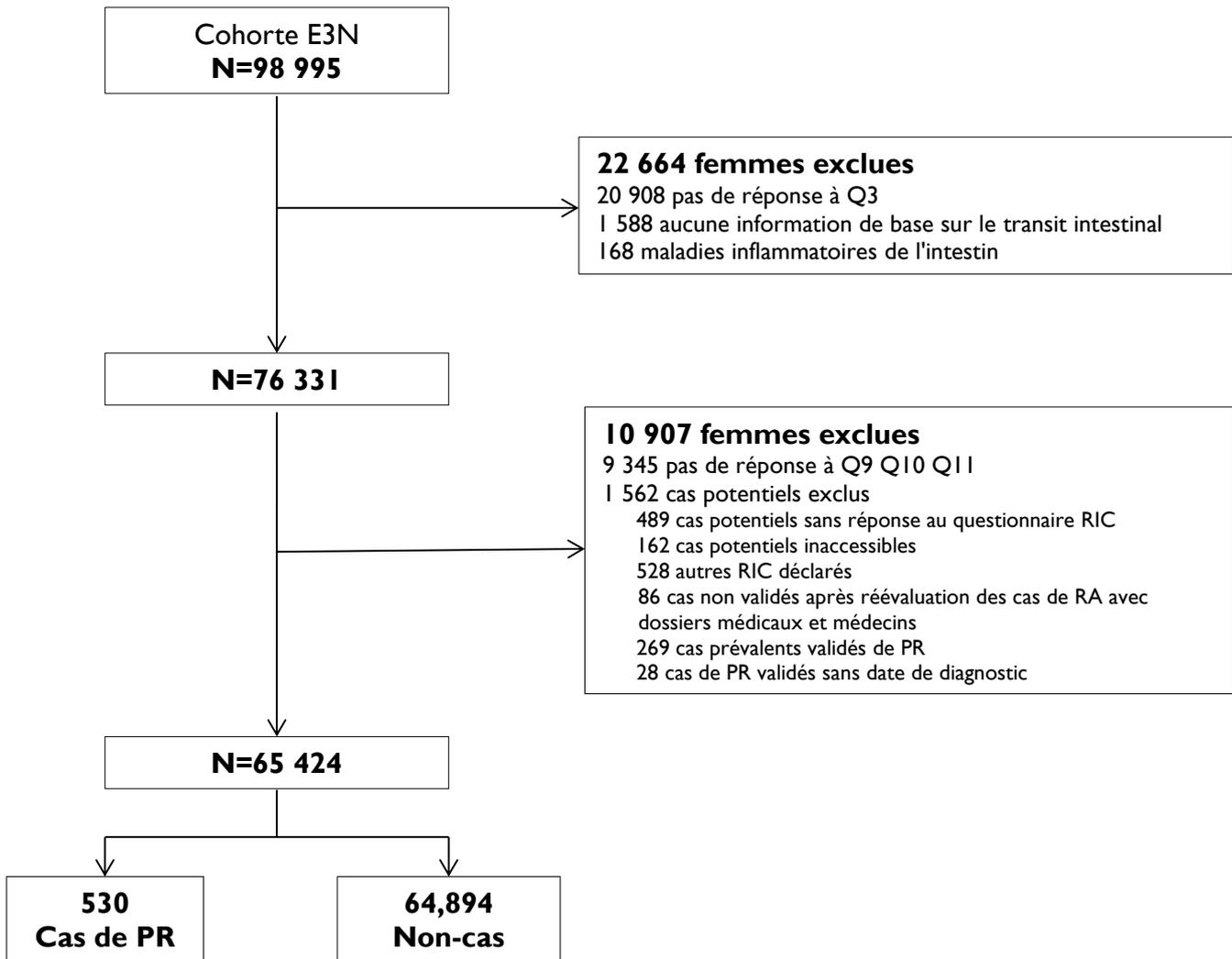
3.1. Description de la population d'étude

Parmi les 98 995 femmes de la cohorte, 78 087 femmes avaient répondu au troisième questionnaire (Q3). Parmi elles, nous avons exclu celles pour lesquelles nous n'avions pas d'information sur le transit intestinal (N=1 588), et celles qui avaient une MICI confirmée (N=168). Parmi les 76 331 femmes de l'étude, nous avons également exclu les participantes qui n'ont rempli aucun des trois questionnaires recueillant des données sur les RIC (N=9 345), les cas potentiels n'ayant pas répondu au questionnaire spécifique sur les RIC et qui n'avaient pas de données sur le remboursement des médicaments spécifiques (N=651), un autre RIC auto-rapporté (N=528), les participantes dont le diagnostic de PR a été écarté après évaluation des dossiers médicaux et/ou contact avec leur médecin (N=86), les cas de PR prévalents, survenus avant Q3 (N=269), et les cas de PR sans date de diagnostic (N=28) (Figure 19).

Au total, la population d'étude incluait 65 424 femmes, pour un total de 1 329 562 personne-années de suivi, dont 530 cas incidents de PR (soit 6 184 et 1 323 378 personne-années, pour les cas et les non-cas respectivement). L'âge moyen (\pm ET) à Q3 était de 52,6 (\pm 6,5) ans. Les cas incidents de PR ont été ensuite diagnostiqués après une moyenne (\pm ET) de 11,7 (\pm 5,9) années après Q3. L'âge moyen (\pm ET) au moment du diagnostic de PR était de 65,2 (\pm 8,4) ans. Le statut auto-anticorps était connu pour 180 (34,0 %) cas, dont 162 (30,6 %) cas de PR séropositive (FR + et/ou ACPA+).

Les caractéristiques de la population étudiée au troisième questionnaire, et de la sous-population des femmes ayant rempli le questionnaire alimentaire, sont présentées dans le tableau 19, en fonction de l'état du transit intestinal. A Q3, 46 598 (71,2%) femmes avait déclaré que leur transit intestinal habituel était normal, 1 835 (2,8%) qu'il s'agissait de diarrhée, 9 173 (14,0%) de constipation et 7 818 (12,0%) d'alternance de diarrhée et de constipation.

Figure 19. Diagramme de flux de l'étude des troubles du transit intestinal



Abréviations : E3N : *Etude Epidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle générale de l'Education Nationale* ; RIC : maladie rhumatismale inflammatoire ; PR : polyarthrite rhumatoïde ;

Tableau 16. Caractéristiques de la population de l'étude portant sur le transit intestinal

Population d'étude (N=65 424)	Transit intestinal à Q3					P
	Total (N=65 424)	Normal (N=46 598)	Diarrhée (N=1 835)	Constipation (N=9 173)	Alternance diarrhée/ constipation (N=7 818)	
Âge à l'inclusion (années)	52,6 (6,5)	52,5 (6,5)	52,8 (6,5)	52,8 (6,5)	52,5 (6,4)	0,0077
Niveau d'éducation						<0,0001
Inconnu	2 603 (4,0)	1,833 (3,9)	79 (4,3)	365 (4,0)	326 (4,2)	
< Bac	9 049 (13,8)	6,179 (13,3)	207 (11,3)	1,462 (15,9)	1,201 (15,4)	
Bac à bac+2	30 671 (46,9)	21,870 (46,9)	853 (46,5)	4,328 (47,2)	3,620 (46,2)	
Bac+3 et plus	23 101 (35,3)	16,716 (35,9)	696 (37,9)	3,018 (32,9)	2,671 (34,2)	
Tabagisme actif						<0,0001
Inconnu	51 (0,1)	22 (0,1)	4 (0,2)	6 (0,1)	15 (0,2)	
Fumeuse active	8 776 (13,4)	6,087 (13,1)	277 (15,1)	1,237 (13,5)	1,175 (15,0)	
Non-fumeuse	34 940 (53,4)	25,249 (54,2)	906 (49,4)	4,880 (53,2)	3,905 (50,0)	
Ancienne fumeuse	21 657 (33,1)	15,236 (32,6)	648 (35,3)	3,050 (33,2)	2,723 (34,8)	
Tabagisme passif dans l'enfance	9 390 (14,4)	6,411 (13,8)	318 (17,3)	1,397 (15,2)	1,264 (16,2)	<0,0001
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	22,88 (3,24)	22,93 (3,25)	23,16 (3,88)	22,45 (2,85)	23,07 (3,45)	<0,0001
Dysthyroïdie						<0,0001
Inconnu	408 (0,6)	48 (0,1)	71 (3,9)	14 (0,2)	275 (3,5)	
Hyperthyroïdie	1 040 (1,6)	716 (1,5)	35 (1,9)	143 (1,6)	146 (1,9)	
Hypothyroïdie	1 377 (2,1)	869 (1,9)	48 (2,6)	249 (2,7)	211 (2,7)	
Diabète	658 (1,0)	465 (1,0)	33 (1,8)	69 (0,8)	91 (1,2)	0,0002
Activité physique (MET,h/w)	44,9 (28,9)	45,6 (29,2)	43,3 (28,5)	43,1 (28,0)	43,2 (27,9)	<0,0001
Sous-population avec questionnaire alimentaire (N=61,403)	Total (N=61 403)	Normal (N=43 933)	Diarrhée (N=1 696)	Constipation (N=8 569)	Alternance diarrhée- constipation (N=7 205)	P
Café décaféiné (mL/j)	26,6 (109,5)	25,7 (107,0)	26,9 (113,5)	28,9 (112,1)	29,0 (119,6)	0,0021
Café (mL/d)	290,0 (266,5)	289,8 (263,8)	280,5 (275,4)	290,0 (273,6)	293,7 (272,4)	0,0622
Thé (mL/d)	188,3 (280,8)	184,2 (277,6)	197,2 (280,3)	197,1 (291,5)	200,7 (287,0)	<0,0001
Alcool (mL/jour)	11,6 (13,8)	11,5 (13,5)	13,7 (17,7)	11,3 (13,5)	12,1 (14,6)	0,0002
Glucides (g/d)	235,4 (71,5)	236,1 (71,4)	240,4 (72,8)	228,8 (70,2)	238,1 (72,5)	<0,0001
Protéines (g/d)	97,8 (25,0)	97,9 (24,7)	99,4 (26,4)	96,5 (25,1)	98,8 (25,9)	<0,0001
Fibres (g/d)	25,0 (7,8)	25,2 (7,8)	25,0 (8,2)	24,5 (7,7)	24,7 (7,8)	<0,0001
Vitamine D (g/d)	2,6 (1,2)	2,6 (1,2)	2,6 (1,3)	2,6 (1,2)	2,7 (1,3)	0,0003
Viande transformée (g/j)	13,6 (14,4)	13,5 (14,3)	14,1 (15,3)	13,1 (14,4)	14,2 (14,7)	<0,0001
Légumes (g/j)	278,4 (134,5)	280,7 (134,4)	263,5 (133,1)	277,6 (135,8)	269,1 (133,6)	<0,0001
Fruits (g/j)	255,1 (169,2)	258,9 (169,4)	246,4 (177,6)	249,1 (167,1)	241,4 (167,2)	<0,0001
Céréales (g/d)	191,1 (99,1)	192,5 (98,9)	205,5 (105,9)	178,8 (96,4)	194,3 (100,5)	<0,0001
Poisson (g/d)	28,6 (21,7)	28,6 (21,6)	29,0 (22,6)	28,3 (21,8)	28,9 (22,3)	0,246
Produits laitiers (g/j)	249,7 (194,1)	250,6 (193,1)	234,0 (192,0)	255,6 (200,7)	240,7 (192,6)	<0,0001
Apport énergétique total (kcal/d)	2217,9 (558,5)	2218,8 (554,3)	2268,4 (568,8)	2174,8 (558,6)	2251,3 (578,0)	<0,0001

N (%) et valeur p du test du Chi-2 pour les variables catégorielles, moyenne (ET) et analyse de la variance pour les variables continues.

3.2. Troubles du transit du risque et risque de PR

Dans le modèle ajusté sur l'âge (modèle 1, tableau 17), il existait une association statistiquement significative entre la diarrhée chronique et le risque de PR incidente, en comparaison avec un transit habituel normal (HR 1,70 ; IC95% 1,13–2,58). Il n'y avait pas d'association entre la constipation chronique ou l'alternance diarrhée/constipation et le risque de PR.

L'ajustement sur le tabagisme actif (modèle 2) ne modifiait pas de manière substantielle cette association entre la diarrhée chronique et le risque de PR (HR 1,69 ; IC95% 1,12–2,55). De même, après des ajustements multiples pour les facteurs de confusion potentiels tels que le TPe, le niveau d'éducation et l'IMC (modèle 3), la diarrhée chronique restait associée au risque de PR (HR multivarié 1,68 ; IC95% 1,11–2,53).

En outre, bien qu'il n'y eût pas d'interaction statistiquement significative entre le transit intestinal et le statut tabagique ($P_{\text{interaction}}=0,35$), dans les modèles stratifiés selon le tabagisme actif, l'association entre la diarrhée chronique et le risque de PR semblait limitée aux fumeuses actives ou anciennes fumeuses (HR 2,21 ; IC95% 1,32–3,70), et n'était pas présente chez les non fumeuses (HR 1,15 ; IC95% 0,57–2,33) (tableau 18).

Tableau 17. Hazard ratios (intervalles de confiance à 95 %) du risque de polyarthrite rhumatoïde en fonction transit intestinal

Population complète (N=65 424)	Transit intestinal			
	Normal	Diarrhée	Constipation	Alternance diarrhée /constipation
Cas/personne-années	361/948 721	24/36 947	84/185 873	61/158 022
Modèle 1 : HR (IC95%)	1	1,70 (1,13–2,58)	1,18 (0,93–1,50)	1,02 (0,78–1,34)
Modèle 2 : HR (IC95%)	1	1,69 (1,12–2,55)	1,18 (0,93–1,50)	1,01 (0,77–1,33)
Modèle 3 : HR (IC95%)	1	1,68 (1,11–2,53)	1,18 (0,93–1,50)	1,00 (0,76–1,31)

Sous-population avec questionnaire alimentaire (N=61 403)	Normal	Diarrhée	Constipation	Alternance de diarrhée /constipation
Cas no./personne-année, no.	325/895 220	22/34 161	72/173 872	57/145 688
Modèle 4 : HR (IC95%)	1	1,74 (1,13–2,68)	1,13 (0,87–1,46)	1,06 (0,80–1,40)

HR : hazard ratios ; 95% CI : intervalles de confiance à 95%.

Modèle 1 : âge en échelle de temps

Modèle 2 : Modèle 1 + ajustement sur le statut tabagique (non-fumeur, fumeur actuel, ancien fumeur)

Modèle 3 : Modèle 2 + ajustements sur le tabagisme passif dans l'enfance, le niveau d'éducation (< lycée, Bac+2, Bac+3 et plus) et l'indice de masse corporelle (<18,5 ; 18,5–25 ; 25–30 ; >30 kg/m²).

Modèle 4 (analyse de sensibilité) : Modèle 3 + ajustement sur l'activité physique (en quartiles de MET.h/semaine), dysthyroïdie (pas de dysthyroïdie, d'hypothyroïdie ou d'hyperthyroïdie), diabète, consommation de café (0, <1, 1–3 ou >3 tasses/jour), thé (0, <1, 1–3 ou >3 tasses/jour), café décaféiné (0, <1, 1–3 ou >3 tasses/jour), alcool (0, 0–0,5, 0,5–1, 1–2 ou >2 boissons / j), glucides, fibres, vitamine D, fruits, légumes, céréales, viande transformée, produit laitier (quartiles g/jour)

Tableau 18. Hazard ratios (intervalles de confiance à 95%) du risque de polyarthrite rhumatoïde en fonction du transit intestinal, selon le statut tabagique actif (N= 65 424)

	Transit intestinal au troisième trimestre			
	Normal	Diarrhée	Constipation	Alternance de diarrhée /constipation
Toute la population (N=65 424)				
Cas/personne-année	361 / 948 721	24 / 36 947	84 / 185 873	61 / 158 022
Modèle 1 : HR (IC95%)	1	1,70 (1,13–2,58)	1,18 (0,93–1,50)	1,02 (0,78–1,34)
Modèle 3 : HR (IC95%)	1	1,68 (1,11–2,53)	1,18 (0,93–1,50)	1,00 (0,76–1,31)
Non fumeuses (N=34 948)				
Cas/personne-année	193 / 513 991	8 / 18 273	40 / 98 902	27 / 79 040
Modèle 1 : HR (IC95%)	1	1,16 (0,57–2,36)	1,07 (0,76–1,50)	0,91 (0,61–1,37)
Modèle 3 : HR (IC95%)	1	1,15 (0,57–2,33)	1,05 (0,75–1,48)	0,90 (0,60–1,34)
Fumeuses actives et anciennes fumeuse (N=30 476)				
Cas/personne-année	168 / 434 730	16 / 18 674	44 / 86 971	34 / 78 983
Modèle 1 : HR (IC95%)	1	2,21 (1,32–3,69)	1,32 (0,95–1,84)	1,12 (0,78–1,63)
Modèle 3 : HR (IC95%)	1	2,21 (1,32–3,70)	1,33 (0,95–1,86)	1,11 (0,77–1,61)

HR : hazard ratios ; 95% CI : intervalles de confiance à 95%.

Modèle 1 : âge en échelle de temps

Modèle 3 : Modèle 2 + ajustements sur le tabagisme passif dans l'enfance, le niveau d'éducation (< lycée, Bac+2, Bac+3 et plus) et l'indice de masse corporelle (<18,5 ; 18,5–25 ; 25–30 ; >30 kg/m²).

3.3. Analyses de sensibilité

Dans la sous-population des femmes ayant rempli le questionnaire alimentaire, une analyse de sensibilité a été réalisée en ajustant sur des données alimentaires, les antécédents de dysthyroïdie et de diabète. Cette analyse n'a pas modifié de manière substantielle l'association entre la diarrhée et le risque de PR (HR 1,74 ; IC95% 1,13–2,68) (modèle 4, tableau 17).

De même, l'exclusion des cas de PR diagnostiqués au cours des 2, 5 et 10 premières années de suivi a conduit à des résultats similaires, même après ajustement pour le tabagisme actif (modèle 2), avec une association statistiquement significative entre la diarrhée chronique et le risque de PR (HR 1,77 ; IC95% : 1,13–2,75 ; HR 1,66 ; IC95% : 1,03–2,67 ; et HR 1,73 ; IC95% : 1,01–2,98, respectivement) (tableau 19).

Tableau 19. Analyse de sensibilité excluant les cas incidents de PR diagnostiqués 2, 5, et 10 ans après le 3ème questionnaire

	Transit intestinal au troisième trimestre			
	Normal	Diarrhée	Constipation	Alternance de diarrhée /constipation
2 ans (N=65 347)				
(N=453 cas)				
Cas/personne-année	304 / 948 377	21 / 36 909	70 / 185 769	58 / 158 002
Modèle 1	1	1,77 (1,13–2,75)	1,17 (0,90–1,51)	1,15 (0,97–1,52)
Modèle 2	1	1,74 (1,12–2,71)	1,17 (1,90–1,51)	1,14 (0,96–1,51)
Modèle 3	1	1,71 (1,10–2,66)	1,17 (0,90–1,52)	1,12 (0,85–1,49)
5 ans (N=65 300)				
(N=406 cas)				
Cas/personne-année	277 / 948 271	18 / 36 899	61 / 185 738	50 / 157 974
Modèle 1	1	1,66 (1,03–2,67)	1,12 (0,84–1,47)	1,09 (0,81–1,47)
Modèle 2	1	1,63 (1,01–2,63)	1,11 (0,84–1,47)	1,08 (0,80–1,46)
Modèle 3	1	1,60 (0,99–2,57)	1,12 (0,85–1,47)	1,06 (0,79–1,43)
10 ans (N=65 197)				
(N=303 cas)				
Cas/personne-année	205 / 947 724	14 / 36 870	47 / 185 635	37 / 157 872
Modèle 1	1	1,73 (1,01–2,98)	1,16 (0,84–1,59)	1,10 (0,77–1,56)
Modèle 2	1	1,71 (1,00–2,93)	1,15 (0,93–1,58)	1,08 (0,76–1,53)
Modèle 3	1	1,67 (0,97–2,87)	1,16 (0,84–1,60)	1,07 (0,75–1,52)

HR : hazard ratios ; 95% CI : intervalles de confiance à 95%.
Modèle 1 : âge en échelle de temps
Modèle 2 : Modèle 1 + ajustement sur le statut tabagique (non-fumeur, fumeur actuel, ancien fumeur)
Modèle 3 : Modèle 2 + ajustements sur le tabagisme passif dans l'enfance, le niveau d'éducation (< lycée, Bac+2, Bac+3 et plus) et l'indice de masse corporelle (<18,5 ; 18,5–25 ; 25–30 ; >30 kg/m²).

Enfin, en restreignant les analyses aux 161 cas séropositifs confirmés, l'association entre la diarrhée chronique et le risque de PR, bien que n'étant plus statistiquement significative en raison d'un manque de puissance, restait néanmoins de la même ampleur (HR 1,62 ; IC95% 0,76–3,48 pour le modèle 1).

4. Discussion

Cette étude, basée sur les données d'une grande cohorte prospective de femmes française, est la première à rapporter une association entre des antécédents de diarrhée chronique et le risque de PR, pouvant apparaître plus de 10 ans plus tard. L'association était plus forte chez les femmes fumeuses ou anciennes fumeuses. La constipation et l'alternance diarrhée/constipation n'étaient pas associées au risque de PR, comparé au transit normal. Toutes les associations étaient indépendantes du tabagisme passif et des habitudes

alimentaires. Les associations restaient remarquablement stables dans tous les modèles étudiés, même après l'exclusion des cas survenus dans les 2, 5 ou 10 ans après.

À notre connaissance, il s'agit de la première étude évaluant l'association entre la diarrhée chronique et le risque de PR. Des études antérieures ont suggéré des altérations du microbiote intestinal des patients atteints de PR (138,139,207,208), mais ces études se sont principalement concentrées sur des patients atteints de PR déjà diagnostiquée, et même parfois chez des patients recevant un traitement qui pourrait avoir un impact sur le microbiote. Une seule étude a évalué cette altération avant le début de la maladie (87). Dans une étude de cohorte d'apparentés au premier degré de patients atteints de PR (patients à risque), Alpizar-Rodriguez *et al.* ont trouvé une augmentation de la proportion de *Prevotella* spp. chez des sujets à un stade pré-clinique de PR, qui avaient soit développé des ACPA, soit un FR et/ou des symptômes associés à une potentielle PR, par rapport à des témoins asymptomatiques sans anticorps (87). Néanmoins, le déclenchement de l'auto-immunité pouvant survenir plusieurs années avant les symptômes cliniques (210), l'évaluation du microbiote plusieurs années avant le début des symptômes pourrait néanmoins aider à comprendre le lien entre polyarthrite et dysbiose intestinale.

L'une des hypothèses pourrait être que la translocation de certaines bactéries issues du microbiote intestinal dans la circulation systémique pourrait induire une inflammation systémique et déclencher une auto-immunité. Le fait que l'association soit remarquablement stable après exclusion des cas survenus au cours des premières années après l'évaluation du transit est en faveur d'un processus long commençant des années avant l'apparition de la maladie, et contre une hypothèse de causalité inverse.

Même si le terme d'interaction entre le tabagisme actif et le transit n'était pas statistiquement significatif, l'association entre la diarrhée chronique et le risque de PR n'a été trouvée que chez les femmes fumeuses de manière active, ou anciennes fumeuses. Cela pourrait suggérer que la PR pourrait se développer par plusieurs mécanismes chez les fumeurs, soit par différents phénomènes déclencheurs et/ou par différents gènes de prédisposition. Le tabagisme pourrait également induire une dysbiose intestinale impliquant des espèces similaires à celles trouvées chez les patients atteints de PR, telles que *Prevotella* sp. qui pourrait déclencher le développement de la PR de manière préférentielle chez les femmes exposées au tabagisme actif (223). Alternativement, nous pouvons émettre l'hypothèse d'un processus en plusieurs étapes où la dysbiose intestinale et le tabagisme seraient deux facteurs indépendants agissant séquentiellement sur le même fond génétique. Notre étude n'a pas été conçue pour répondre correctement à cette question, et des études spécifiques pourraient être conduites afin de mieux comprendre nos résultats.

Nous reconnaissons certaines limites de notre étude. Premièrement, notre population d'étude ne comprenait que des femmes. Cependant, l'incidence de la PR est plus élevée chez

les femmes que chez les hommes, ce qui nous a fourni la population appropriée pour tester notre hypothèse (224). Le transit intestinal était également auto-rapporté, mais ce type de symptôme étant très subjectif, ce type d'information ne peut être obtenu que par les participantes. Enfin, même si les femmes étaient invitées à décrire leur transit intestinal habituel, la durée et la cause précise de ces troubles n'ont pu être évaluées. En outre, nous n'avons pas pu déterminer si la diarrhée chronique était liée spécifiquement à un TFI à prédominance diarrhéique. Néanmoins, nous avons envisagé d'autres causes de diarrhée chronique en excluant les femmes atteintes de MICI et en ajustant sur des cofacteurs potentiels, notamment la dysthyroïdie, le diabète, le tabagisme et les habitudes alimentaires telles que la consommation de café et d'alcool, pouvant influencer sur le transit. De plus, en raison de la conception prospective de l'étude, les erreurs de classification de l'exposition devraient être non différentielles, et donc n'affecter l'association qu'en réduisant la puissance de l'étude et la force de l'association. Le fait que les résultats soient restés stables lorsque l'on excluait les cas survenus peu après l'évaluation du transit intestinal est également un argument contre une mauvaise classification différentielle et une causalité inverse. Par ailleurs, nous n'avons inclus que des femmes à l'âge adulte moyen et avancé, ce qui limite l'étude aux diagnostics de PR tardifs. Les résultats pourraient ne pas s'appliquer aux PR à début précoce, ce qui mériterait des études supplémentaires dans des groupes d'âge plus jeunes. Enfin, seuls 161 (30,4%) des cas ont été confirmés comme étant des cas de PR séropositifs. Ceci est dû à une difficulté des patientes de rapporter leur statut sérologique, ou d'envoyer leurs résultats de prise de sang. Ainsi ce chiffre reste très bas, malgré nos tentatives de retrouver le statut en anticorps en contactant les rhumatologues et les médecins généralistes. En se limitant aux 161 cas séropositifs, l'association entre diarrhée chronique et PR n'était plus statistiquement significative, principalement en raison d'un manque de puissance, mais la taille d'effet était comparable à celle trouvée dans l'ensemble de la population. Par ailleurs, cette étude ne nous a pas permis d'analyser une éventuelle interaction gène-environnement, notamment avec l'épitope partagé HLA-DRB1.

Néanmoins, notre étude présente un certain nombre d'atouts, notamment la grande taille de la cohorte, le nombre assez important de cas et la longue période de suivi, qui ont permis d'obtenir une puissance statistique élevée pour détecter les associations. En outre, bien que l'identification initiale des cas de PR ait été basée sur des auto-questionnaires, nous avons utilisé des méthodologies complémentaires pour valider de manière plus robuste les diagnostics (Partie III). Le questionnaire spécifique auto-administré a donné des résultats satisfaisants avec une sensibilité et une spécificité de 93,8 et 82,6 %, respectivement (225). Ainsi, bien qu'une certaine erreur de classification résiduelle puisse persister, elle est susceptible d'être non différentielle et d'avoir peu d'impact sur les troubles du transit.

En conclusion, notre étude a montré pour la première fois une association entre la diarrhée chronique et le risque de développer une PR incidente dans une grande étude de cohorte prospective. Elle soutient l'hypothèse selon laquelle la dysbiose pourrait être impliquée dans

la physiopathologie de la PR des années avant le diagnostic de la PR. La présence d'une diarrhée chronique pourrait entraîner un risque plus élevé de développer une PR, ce qui devrait inciter à une prise en charge adéquate des TFI, habituellement considérés comme ayant peu de conséquences sur la santé, notamment dans les familles de sujets atteints de PR. Ces résultats doivent être confirmés dans d'autres contextes, notamment chez des sujets plus jeunes et génétiquement prédisposés.

PARTIE VI : PROFILS ALIMENTAIRES ET RISQUE DE PR

1. Introduction

Le régime méditerranéen, très répandu dans les pays d'Europe du Sud, se compose principalement d'huile d'olive, de céréales, de fruits et légumes, de légumineuses, de poisson et d'une quantité modérée de produits laitiers, de viande et de vin (226). Ce régime a été associé à une réduction significative de la mortalité globale, des maladies cardiovasculaires et des néoplasies (227). Cependant, bien que le régime méditerranéen soit riche en antioxydants et en oméga-3, son effet bénéfique potentiel sur les maladies auto-immunes, en particulier la polyarthrite rhumatoïde (PR), a été peu étudié jusqu'à présent. Quelques études ont examiné l'effet des oméga-3 sur l'activité et les signes cliniques de la PR, mais seules quelques études ont observé de manière prospective un effet bénéfique potentiel sur la diminution du risque d'apparition d'une PR.

Certaines études ont montré que la consommation d'huile d'olive, de légumes cuits ou de poisson pourrait jouer un rôle protecteur dans la PR (88–90), mais la plupart d'entre elles ont étudié un seul aliment ou un seul nutriment. La majorité d'entre elles sont des études cas-témoins, ce qui comporte un risque de biais de rappel. En outre, l'analyse des profils alimentaires dans leur globalité est considérée comme une approche plus réaliste pour étudier la relation entre l'alimentation et le risque de maladie, au lieu de se concentrer sur certains groupes d'aliments ou certains nutriments (228). L'étude de l'association entre des profils d'alimentation et le risque de PR pourrait servir de base à des stratégies de prévention de la PR en conseillant certains régimes ou types d'alimentation, notamment chez des individus à risque de PR (229).

Les objectifs de cette étude prospective étaient d'examiner la relation entre certains groupes alimentaires et le risque de PR, ainsi que l'effet d'un régime méditerranéen, dans une grande cohorte prospective de femmes françaises en bonne santé. Ce projet a fait l'objet d'une publication scientifique (Annexe 6) (118).

2. Méthodes

2.1. Population d'analyse

Cette étude se base sur la cohorte E3N préalablement décrite dans la partie II. L'identification des cas de PR a été également décrite dans la partie III (188).

Pour cette étude, nous avons exclu les femmes n'ayant pas répondu au questionnaire alimentaire, les femmes présentant des valeurs aberrantes d'apport énergétique par rapport à leurs besoins. Elles ont également été exclues si elles n'avaient pas rempli l'un des trois questionnaires recueillant les données sur les troubles rhumatismaux inflammatoires, si elles ont déclaré un RIC autre que la PR, et si le diagnostic de PR avait été écarté après évaluation des dossiers médicaux (faux positifs). Nous avons également exclu les cas de PR prévalentes

survenues avant le questionnaire alimentaire, et les cas de PR dont la date de diagnostic n'était pas disponible.

Le suivi a commencé à la date de retour du questionnaire alimentaire, et les femmes ont contribué en personne-années à partir de l'inclusion jusqu'à la date du diagnostic de la PR, la date du dernier questionnaire rempli, la date du décès ou la date de perte de vue, en fonction de l'évènement survenant en premier.

2.2. Questionnaire alimentaire

Le questionnaire alimentaire a été envoyé entre 1993 et 1995 en même temps que le troisième questionnaire (Q3). Il a été développé et validé pour les besoins de l'étude de cohorte (219). Il comprenait des questions quantitatives sur l'apport et la fréquence de consommation des groupes d'aliments à l'aide d'un livret d'images de tailles de portions, ainsi que des questions qualitatives sur les groupes d'aliments (Partie II). Le questionnaire permettait d'évaluer la consommation de 208 aliments. Le questionnaire avait été précédemment validé dans une étude spécifique utilisant comme référence douze rappels de 24 heures effectués mensuellement (219). Après un an, sa reproductibilité s'était avérée satisfaisante (le pourcentage de sujets classés dans le même quintile ou dans un quintile adjacent entre le questionnaire et les différents rappels étant en moyenne de 76 %).

2.3. Score d'adhésion au régime méditerranéen

Le score d'adhésion au régime méditerranéen original comprend neuf composantes : sept (légumineuses, légumes, fruits et noix, produits céréaliers, poisson, huile d'olive et consommation modérée d'alcool -soit 5 à 25 grammes par jour pour les femmes) sont positivement associées au score, et deux sont négativement associées au score (viande et produits laitiers) (230,231). Cependant, ce score a initialement surtout été utilisé pour de petits échantillons de participants âgés ou sur la population grecque. Pour permettre l'application du score aux populations non méditerranéennes, dans lesquelles la consommation d'huile d'olive est plus faible, une variante du score a été proposée (232), dans laquelle la consommation d'huile d'olive était remplacée par le rapport entre les acides gras insaturés (acides gras monoinsaturés + polyinsaturés) et les acides gras saturés. Des valeurs de 0 ou 1 ont été attribuées à chacun des neuf composants, en utilisant comme valeurs seuils les médianes spécifiques au sexe des participants.

Si la consommation de composants présumés bénéfiques (légumes, légumineuses, fruits, céréales, poisson, graisses insaturées) était inférieure à la consommation médiane de la population, une valeur de 0 était attribuée, et une valeur de 1 dans le cas contraire. Si la consommation de composants alimentaires présumés néfastes (viande et produits laitiers) était inférieure à la consommation médiane, une valeur de 1 était attribuée, et une valeur de 0 dans le cas contraire. Une valeur de 1 a été attribuée aux femmes consommant une quantité modérée d'alcool (c'est-à-dire 5 à <25g par jour), et de 0 sinon. Ainsi, le score

d'adhésion peut prendre des valeurs entre 0 et 9, 9 correspondant à une adhésion maximale au régime méditerranéen. Ce score a ensuite été classé en tertiles approximatifs pour refléter une adhésion faible (0–3), moyenne (4–5) ou élevée (6–9) au RM.

2.4. Autres données recueillies

Les caractéristiques démographiques (niveau d'éducation) et le tabagisme passif dans l'enfance étaient disponibles à l'inclusion. Le statut tabagique actif (non-fumeuse, ancienne fumeur, ou fumeuse active) à Q3 a été utilisé. L'activité physique a été évaluée en équivalents métaboliques-heures par semaine. Les indices de masse corporelle (IMC) ont été calculés en divisant le poids (kilogrammes) par la taille (mètres carrés). Les troubles gastro-intestinaux (transit normal, diarrhée, constipation ou alternance de diarrhée et de constipation) ont également été évalués à Q3 (Partie V).

2.5. Analyses statistiques

Les caractéristiques des participantes sont présentées sous forme de moyennes [ET] pour les variables continues et d'effectif (%) pour les variables catégorielles. Les variables manquantes ont été imputées au mode et à la médiane, pour les variables catégorielles et continues, si elles étaient manquantes chez moins de 5 % des sujets, sinon une catégorie « données manquantes » était créée. En effet, les analyses précédentes dans cette très grande cohorte ont démontré des résultats identiques en imputant sur le mode/médiane par rapport à l'imputation multiple des données manquantes.

Pour estimer le risque de PR associé aux différentes variables d'intérêt, nous avons utilisé des modèles de régression de Cox multivariés avec l'âge comme échelle de temps pour estimer les HR et leurs IC95% (Partie II). Ainsi, les femmes étaient prises en compte dans le modèle à leur âge de réponse au questionnaire alimentaire, et sortaient du modèle à l'âge de l'évènement (diagnostic de PR) ou si elles étaient censurées (dernier questionnaire rempli, décès ou perte de vue).

Tout d'abord, nous avons évalué les associations avec chaque composante alimentaire du score d'adhésion, de manière séparée, en utilisant les tertiles de consommation, les tertiles les plus bas servant de catégorie de référence. Des tests de tendance linéaire ont été réalisés sur une variable semi-quantitative basée sur les médianes des tertiles pour chaque groupe alimentaire. Pour l'alcool, nous avons classé la consommation d'alcool en trois catégories : faible (<5 g/jour), modérée (5–25 g/jour) et élevée (>25 g/jour).

Ensuite, nous avons étudié l'association entre le score d'adhésion au régime méditerranéen et le risque de PR en utilisant les catégories de score (faible 0–3, moyen 4–5, et élevé 6–9), et la catégorie « adhésion faible » étant considérée comme catégorie de référence. Des tests de tendance linéaire ont été effectués en utilisant une variable ordinale pour les trois catégories. Ensuite, nous avons réalisé un modèle en utilisant le score d'adhésion au régime méditerranéen en variable continue (HR pour 1 point de score). Le modèle 1 utilisait l'âge

comme échelle de temps et a été ajusté sur l'apport énergétique. Le modèle 2 a été ajusté sur d'autres cofacteurs potentiels (IMC, niveau d'éducation et activité physique) et sur des facteurs de risque connus de PR, ou associés au risque dans la cohorte E3N (statut tabagique, tabagisme passif dans l'enfance et transit intestinal).

Afin d'étudier les interactions potentielles entre le tabagisme actif, facteur de risque principal de PR, et le score d'adhésion au régime méditerranéen, nous avons d'abord recherché une interaction entre le score d'adhésion et le tabagisme. Nous avons ensuite stratifié les analyses en fonction du statut tabagique (non fumeuses et anciennes fumeuses/fumeuses actives). Enfin, nous avons construit un modèle qui prend en compte simultanément les catégories du score d'adhésion et le statut tabagique. Dans ce modèle, l'exposition a été classée comme suit : non-fumeuse et score d'adhésion élevé (6–9), non-fumeuse et score d'adhésion moyen (4–5), non-fumeuse et score d'adhésion faible (0–3), fumeuse (ancienne ou active) et score d'adhésion élevé (6–9), fumeuse (ancienne ou active) et score d'adhésion moyen (4–5), et fumeuse (ancienne ou active) et score d'adhésion faible (0–3). Le modèle 2 a été utilisé pour calculer les risques absolus de PR associés au score d'adhésion combiné au statut tabagique.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS, version 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, Caroline du Nord, États-Unis). Toutes les *P-value* étaient bilatérales et considérées comme significatives si $P < 0,05$.

3. Résultats

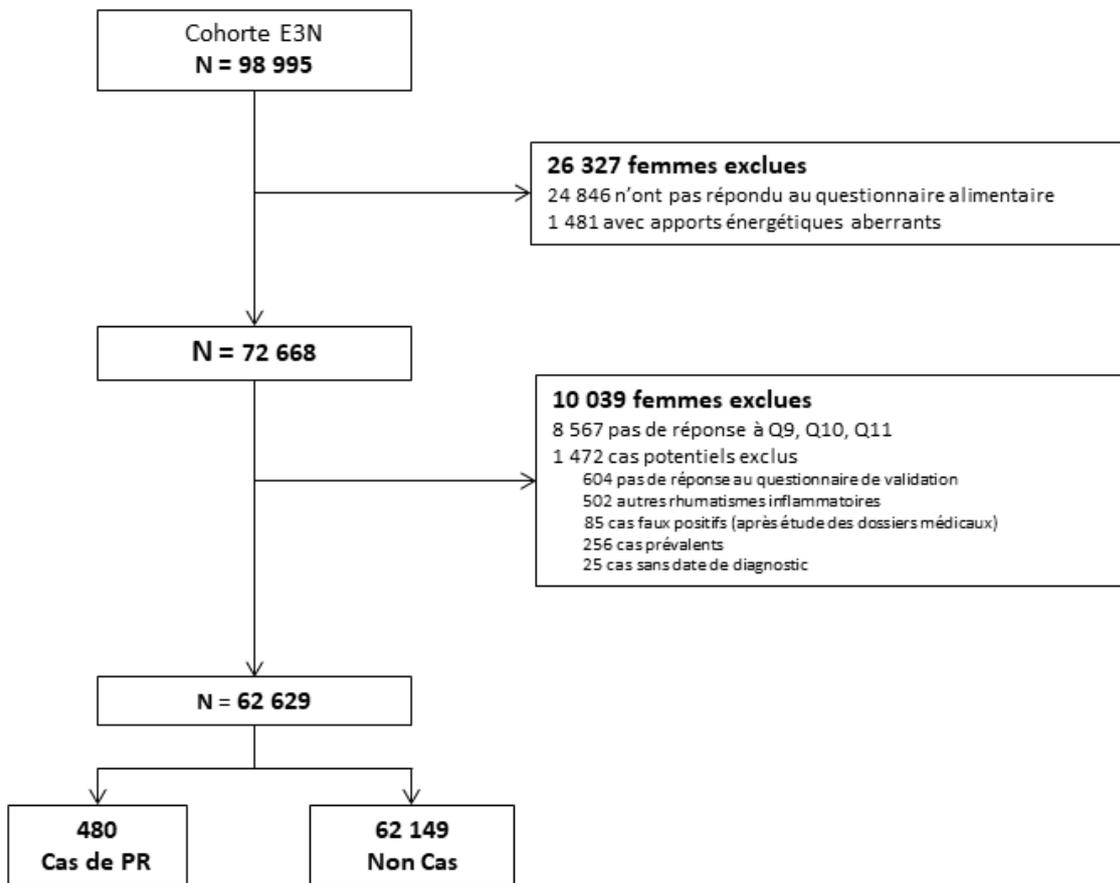
3.1. Description de la population d'étude

Parmi les 98 995 femmes de la cohorte, 72 668 avaient rempli le questionnaire alimentaire et 62 639 répondaient aux critères d'inclusion, dont 480 cas incidents de PR (figure 20).

A l'inclusion dans l'étude (questionnaire alimentaire), les femmes étaient âgées en moyenne de 52,5 ans ($\pm 6,5$). Les femmes atteintes de PR au cours du suivi (cas incidents) étaient diagnostiquées après une moyenne de 11,7 ($\pm 5,8$) années après le début de l'étude. L'âge moyen (\pm ET) au moment du diagnostic était de 65,2 ($\pm 8,3$) ans. Le statut anticorps était connu pour 165 (34,4 %) cas, parmi eux 153 (31,9 %) étaient considérés comme des PR séropositives (FR et/ou ACPA positifs).

Les caractéristiques de la population d'étude, en fonction du statut de la PR, sont présentées dans le tableau 20. Sur l'ensemble de la population, 18 308 (29,2%) femmes avaient un score d'adhésion au régime méditerranéen faible (entre 0 et 3), 28 324 (45,2%) un score moyen (entre 4 et 5) et 15 997 (25,5%) un score d'adhésion élevé (entre 6 et 9).

Figure 20. Diagramme de flux - étude sur les profils alimentaires



Abréviations : PR : polyarthrite rhumatoïde.

Tableau 20. Caractéristiques à l'inclusion de la population de l'étude sur l'alimentation et le risque de PR (N=62 629)

	Total (N=62 629)	Non cas (N=62 149)	Cas de PR (N=480)	P
Âge à l'inclusion (années)	52,5 (6,5)	52,5 (6,5)	53,5 (6,4)	0,0009
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	22,9 (3,2)	22,9 (3,2)	23,3 (3,4)	0,008
Catégorie socioprofessionnelle				0,015
Enseignantes	44 885 (71,7)	44 562 (71,7)	323 (67,3)	
Professions intellectuelles supérieures	1 737 (2,8)	1 715 (2,8)	22 (4,6)	
Professions intermédiaires	9 940 (15,9)	9 852 (15,9)	88 (18,3)	
Sans emploi	1 602 (2,6)	1 589 (2,6)	13 (2,7)	
Autre	399 (0,5)	392 (0,5)	7 (1,5)	
Non disponible	4 066 (6,5)	4 039 (6,5)	27 (5,6)	
Niveau d'éducation				0,047
< Bac	8 322 (13,3)	8 240 (13,3)	82 (17,1)	
Bac à Bac+2	3 2032 (51,1)	3 1794 (51,2)	238 (49,6)	
Bac+3 et plus	2 2275 (35,6)	2 2115 (35,5)	160 (33,3)	
Statut tabagique				0,057
Fumeuse active	8 269 (13,2)	8 188 (13,2)	81 (16,9)	
Non-fumeuse	33 558 (53,6)	33 314 (53,6)	244 (50,8)	
Ancienne fumeuse	20 802 (33,2)	20 647 (33,2)	155 (32,3)	
Tabagisme passif dans l'enfance				0,063
Non	53 657 (85,7)	53 260 (85,7)	397 (82,7)	
Oui	8 972 (14,3)	8 889 (14,3)	83 (17,3)	
Transit intestinal				0,064
Normal	45 104 (72,0)	44 775 (72,1)	329 (68,5)	
Diarrhée	1 720 (2,8)	1 698 (2,7)	22 (4,6)	
Constipation	8 579 (13,7)	8 507 (13,7)	72 (15,0)	
Alternance de diarrhée/constipation	7 226 (11,5)	7 169 (11,5)	57 (11,9)	
Activité physique (MET.h / semaine)	44,8 (28,7)	44,8 (28,7)	46,0 (30,1)	0,38
Apport calorique journalier (kcal/jour)	2 136,3 (542,4)	2 136,3 (542,3)	2132,3 (555,9)	0,87

Les résultats sont exprimés en N (%) pour les variables catégorielles et en moyenne (ET) pour les variables continues. Les comparaisons entre cas et non cas ont été effectuées par un test de régression logistique pour les variables catégorielles et un test de Student pour les variables continues.

3.2. Groupes alimentaires et risque de PR

Les associations entre les terciles de consommation de chaque groupe alimentaire inclus dans le score d'adhésion sont présentées dans le tableau 21. Pris de manière individuelle, aucun groupe alimentaire n'était associé en tant que tel au risque de PR, que les études soient réalisées en terciles de consommation (avec la catégorie la plus faible prise comme référence) ou en calculant le *P* de tendance linéaire.

La seule exception était la consommation de poisson, où une consommation intermédiaire de poisson (9–25 g/jour en moyenne) était associée à une diminution du risque de PR, par rapport à une faible consommation (< 9 g/jour) (HR 0,74 ; IC95% 0,59–0,94). En revanche, aucune association n'était trouvée avec une consommation élevée (> 25 g/jour) (HR 0,99 ; 95% CI 0,80 à 1,22), conduisant à une tendance linéaire non statistiquement significative.

Tableau 21. Rapports de risque (intervalles de confiance à 95 %) pour le risque de polyarthrite rhumatoïde (PR) par terciles de consommation alimentaire (N = 62 629)

	Non-cas N (%)	Cas de PR N (%)	Modèle 1 HR (IC95%)	Modèle 2 HR (IC95%)
Toute la population	N=62,149	N=480		
Légumes crus				
<146 g/j	20 701 (33,31)	154 (32,08)	Référence	Référence
146–278 g/j	20 744 (33,38)	175 (36,46)	1,12 (0,90–1,39)	1,13 (0,91–1,41)
>278 g/j	20 704 (33,31)	151 (31,46)	0,95 (0,76–1,20)	0,95 (0,76–1,20)
<i>P de tendance</i>			0,59	0,57
Légumineuses				
<7 g/j	21 300 (34,27)	178 (37,08)	Référence	Référence
7–20 g/j	20 142 (32,41)	140 (29,17)	0,84 (0,67–1,05)	0,85 (0,68–1,06)
>20 g/j	20 707 (33,32)	162 (33,75)	0,98 (0,78–1,22)	0,98 (0,79–1,23)
<i>P de tendance</i>			0,98	0,97
Fruits				
<157 g/j	20 694 (33,30)	161 (33,54)	Référence	Référence
157–278 g/j	21 087 (33,93)	160 (33,33)	0,94 (0,75–1,17)	0,97 (0,78–1,20)
>278 g/j	20 368 (32,77)	159 (33,13)	0,92 (0,74–1,15)	0,95 (0,75–1,18)
<i>P de tendance</i>			0,47	0,63
Produits céréaliers				
<120 g/j	20 692 (33,29)	159 (33,13)	Référence	Référence
120–196 g/j	20 827 (33,51)	174 (36,25)	1,09 (0,87–1,36)	1,10 (0,88–1,38)
>196 g/j	20 630 (33,19)	147 (30,63)	0,92 (0,71–1,20)	0,93 (0,72–1,22)
<i>P de tendance</i>			0,49	0,57
Poisson				
<9 g/j	20 509 (33,00)	172 (35,83)	Référence	Référence
9–25 g/j	19 628 (31,58)	121 (25,21)	0,74 (0,58–0,93)	0,74 (0,59–0,94)
>25 g/j	22 012 (35,42)	187 (38,96)	0,99 (0,80–1,22)	0,99 (0,80–1,22)
<i>P de tendance</i>			0,63	0,65
Viande				
<51 g/j	20 694 (33,30)	162 (33,75)	Référence	Référence
51–104 g/j	20 762 (33,41)	155 (32,29)	0,97 (0,78–1,21)	0,97 (0,77–1,21)
>104 g/j	20 693 (33,30)	163 (33,96)	1,06 (0,84–1,33)	1,03 (0,82–1,30)
<i>P de tendance</i>			0,62	0,80
Produit laitier				
<120 g/j	20 830 (33,52)	148 (30,83)	Référence	Référence

	Non-cas N (%)	Cas de PR N (%)	Modèle 1 HR (IC95%)	Modèle 2 HR (IC95%)
120–253 g/j	20 628 (33,19)	167 (34,79)	1,13 (0,91–1,42)	1,14 (0,91–1,43)
>253 g/j	20 691 (33,29)	165 (34,38)	1,11 (0,89–1,39)	1,12 (0,90–1,41)
<i>P de tendance</i>			0,41	0,37
Rapport acides gras insaturés / acides gras saturés				
<1.15	20 689 (33,20)	166 (34,58)	Référence	Référence
1.15–1.38	20 764 (33,41)	154 (32,08)	0,93 (0,74–1,15)	0,92 (0,74–1,14)
>1.38	20 695 (33,30)	160 (33,33)	0,96 (0,77–1,20)	0,94 (0,75–1,17)
<i>P de tendance</i>			0,75	0,62
Consommation d'alcool				
<5 g/j	26 365 (42,42)	209 (43,54)	Référence	Référence
5–25 g/j	27 439 (44,15)	207 (43,13)	0,95 (0,78–1,15)	0,93 (0,77–1,13)
>25 g/j	8 345 (13,43)	64 (13,33)	0,97 (0,74–1,29)	0,90 (0,68–1,20)
<i>P de tendance</i>			0,73	0,41

M1 : Ajusté sur l'apport énergétique quotidien excluant l'alcool (kcal/j), et l'âge (échelle de temps)
M2 : M1+ ajusté sur l'indice de masse corporelle (kg/m²) (< 18,5 kg/m², [18,5–25[kg/m², [25–30[kg/m², ≥30 kg/m²), le statut tabagique (fumeuse active, non fumeuse, ancienne fumeuse), le tabagisme passif dans l'enfance, le transit intestinal (normal, diarrhée, constipation, alternance diarrhée/constipation), le niveau d'éducation (<Bac, Bac à Bac+2, Bac+3 et plus) et l'activité physique (quartiles).

En étudiant de manière plus détaillée l'association entre la consommation de poisson, nous n'avons pas trouvé d'interaction entre la consommation de poisson et le statut tabagique ($P_{\text{interaction}} > 0,05$), mais comme le tabac est un facteur majeur de PR, et comme prévu dans l'analyse, nous avons stratifié ces analyses en fonction du statut tabagique. L'association entre une consommation modérée de poisson et le risque de PR était limitée aux femmes fumant de manière active ou aux anciennes fumeuses (HR 0,61 ; IC95% [0,44–0,85]) mais inexistante chez les non-fumeuses (HR 0,90 ; IC95% [0,65–1,25]) (tableau 23). De même, une consommation élevée de poisson, correspondant au 3^{ème} tercile de consommation, n'était pas associée au risque de PR, chez les femmes non fumeuses ou fumeuses (tableau 23). Les tests de tendance linéaire étaient ainsi non statistiquement significatifs ($P=0.12$ dans le modèle 2 chez les femmes non-fumeuses et $P=0.36$ chez les fumeuses actives ou anciennes fumeuses).

Tableau 22. Rapports de risque (intervalles de confiance à 95 %) pour le risque de polyarthrite rhumatoïde (PR) en fonction de la consommation de poisson et selon le statut tabagique (N = 62 629)

	Non-cas N (%)	Cas de PR N (%)	Modèle 1 HR (IC95%)	Modèle 2 HR (IC95%)
Toute la population	N=62,149	N=480		
Poisson				
<9 g/j	20 509 (33,00)	172 (35,83)	Référence	Référence
9–25 g/j	19 628 (31,58)	121 (25,21)	0,74 (0,58–0,93)	0,74 (0,59–0,94)
>25 g/j	22 012 (35,42)	187 (38,96)	0,99 (0,80–1,22)	0,99 (0,80–1,22)
<i>P de tendance</i>			0,63	0,65
Non-fumeuses	N=33 314	N=244		
<9 g/j	11 322 (33,99)	79 (32,38)	Référence	Référence
9–25 g/j	10 556 (31,69)	66 (27,05)	0.89 [0.64– 1.24]	0.90 [0.65–1.25]
>25 g/j	11 436 (34,33)	99 (40,57)	1.19 [0.88–1.60]	1.21 [0.90–1.64]
<i>P de tendance</i>			0.15	0.12
Fumeuses actives ou anciennes fumeuses	N=28 835	N=236		
<9 g/j	9187 (31,86)	93 (39,41)	Référence	Référence
9–25 g/j	9072 (31,46)	55 (23,31)	0.60 [0.43–0.84]	0.61 [0.44–0.85]
>25 g/j	10 576 (36,68)	88 (37,29)	0.81 [0.60–1.09]	0.81 [0.60–1.08]
<i>P de tendance</i>			0.39	0.36

M1 : Ajusté sur l'apport énergétique quotidien excluant l'alcool (kcal/j), et l'âge (échelle de temps)
M2 : M1+ ajusté sur l'indice de masse corporelle (kg/m²) (< 18,5 kg/m², [18,5–25[kg/m², [25–30[kg/m², ≥30 kg/m²), le statut tabagique (fumeuse active, non fumeuse, ancienne fumeuse), le tabagisme passif dans l'enfance, le transit intestinal (normal, diarrhée, constipation, alternance diarrhée/constipation), le niveau d'éducation (<Bac, Bac à Bac+2, Bac+3 et plus) et l'activité physique (quartiles).

3.3. Score d'adhésion au régime méditerranéen et risque de PR

Les associations entre le score d'adhésion au régime méditerranéen, séparé en trois catégories (faible, moyen et haut) ou par unité de score, et le risque de PR sont présentées dans le tableau 23. Dans l'ensemble de la population d'étude, le score d'adhésion n'était pas associé à une diminution du risque de PR dans les modèles 1 et 2 (HR 0,86 ; IC95% [0,67–1,10] pour un score élevé par rapport à un score faible dans le modèle 2).

Tableau 23. Rapports de risque (intervalles de confiance à 95 %) pour le risque de polyarthrite rhumatoïde (PR) en fonction du score d'adhésion au régime méditerranéen (N = 62 629)

Score d'adhésion au régime méditerranéen	Non-cas N (%)	Cas de PR N (%)	Modèle 1 HR (IC95%)	Modèle 2 HR (IC95%)
Toute la population	N=62 149	N=480		
Faible (0–3)	18 156 (29,21)	152 (31,67)	Référence	Référence
Moyen (4–5)	28 113 (45,23)	211 (43,96)	0,88 (0,72–1,09)	0,89 (0,72–1,10)
Haut (6–9)	15 880 (25,55)	117 (24,38)	0,85 (0,67–1,09)	0,86 (0,67–1,10)
<i>P de tendance</i>			0,18	0,24
Par 1 unité du score			0,95 (0,90–1,01)	0,96 (0,90–1,01)
<i>P</i>			0,09	0,11
Non fumeuses	N=33 314	N=244		
Faible (0–3)	10 078 (30,25)	73 (29,92)	Référence	Référence
Moyen (4–5)	14 906 (44,74)	110 (45,08)	0,99 (0,74–1,33)	1,00 (0,74–1,34)
Haut (6–9)	8 330 (25,00)	61 (25,00)	0,95 (0,67–1,34)	0,96 (0,68–1,36)
<i>P de tendance</i>			0,78	0,94
Par 1 unité du score			0,99 (0,91–1,07)	1,00 (0,92–1,08)
<i>P</i>			0,74	0,79
Fumeuses actives et anciennes fumeuses	N=28 835	N=236		
Faible (0–3)	8 078 (28,01)	79 (33,47)	Référence	Référence
Moyen (4–5)	13 207 (45,80)	101 (42,80)	0,78 (0,58–1,05)	0,78 (0,58–1,05)
Haut (6–9)	7 550 (26,18)	56 (23,73)	0,75 (0,53–1,06)	0,76 (0,54–1,08)
<i>P de tendance</i>			0,09	0,09
Par 1 unité du score			0,91 (0,84–0,99)	0,92 (0,85–0,99)
<i>P</i>			0,03	0,04

M1 : Ajusté sur l'apport énergétique quotidien excluant l'alcool (kcal/j), et l'âge (échelle de temps)

M2 : M1+ ajusté sur l'indice de masse corporelle (kg/m²) (< 18,5 kg/m², [18,5–25[kg/m², [25–30[kg/m², ≥30 kg/m²), le statut tabagique (fumeuse active, non fumeuse, ancienne fumeuse), le tabagisme passif dans l'enfance, le transit intestinal (normal, diarrhée, constipation, alternance diarrhée/constipation), le niveau d'éducation (<Bac, Bac à Bac+2, Bac+3 et plus) et l'activité physique (quartiles).

P interaction tabac score= 0.009

Cependant, nous avons trouvé une interaction entre le score d'adhésion au régime méditerranéen et le statut tabagique ($P_{interaction} = 0.009$). Nous avons ainsi stratifié nos analyses en fonction du statut tabagique (fumeuses actives ou anciennes fumeuses et non-fumeuses).

Parmi les femmes exposées au tabac (fumeuses actives ou anciennes fumeuses), nous avons retrouvé une association inverse entre le score d'adhésion au régime méditerranéen et le risque de PR, un score d'adhésion plus élevé étant associé à une diminution du risque de PR (HR 0,91 ; IC95% [0,84–0,99] ; $P = 0,03$ pour une augmentation de 1 point du score d'adhésion au régime méditerranéen dans le modèle 1). Cette association était à la limite de la significativité statistique lorsque le score était modélisé en trois catégories, mais tous les rapports de risque étaient inférieurs à 1 (HR 0,78 ; IC95% [0,58–1,05] pour un score moyen et HR 0,76 ; IC95% [0,54–1,08] pour un score élevé, comparé à un score faible, dans le modèle 2). Aucune association n'a été retrouvée chez les femmes non exposées au tabac (HR 0,99 ; IC95% [0,91–1,07] par point de score ; $P = 0,74$).

En outre, en restreignant les analyses aux 153 cas séropositifs confirmés (Tableau 24), l'association entre le score d'adhésion au régime méditerranéen et le risque de PR chez les femmes exposées au tabac (fumeuses actives ou anciennes fumeuses), bien que non statistiquement significative en raison d'une diminution de la puissance, est restée de la même amplitude (HR 0,76 ; IC95% [0,90–1,08] pour un score haut comparé à un score faible).

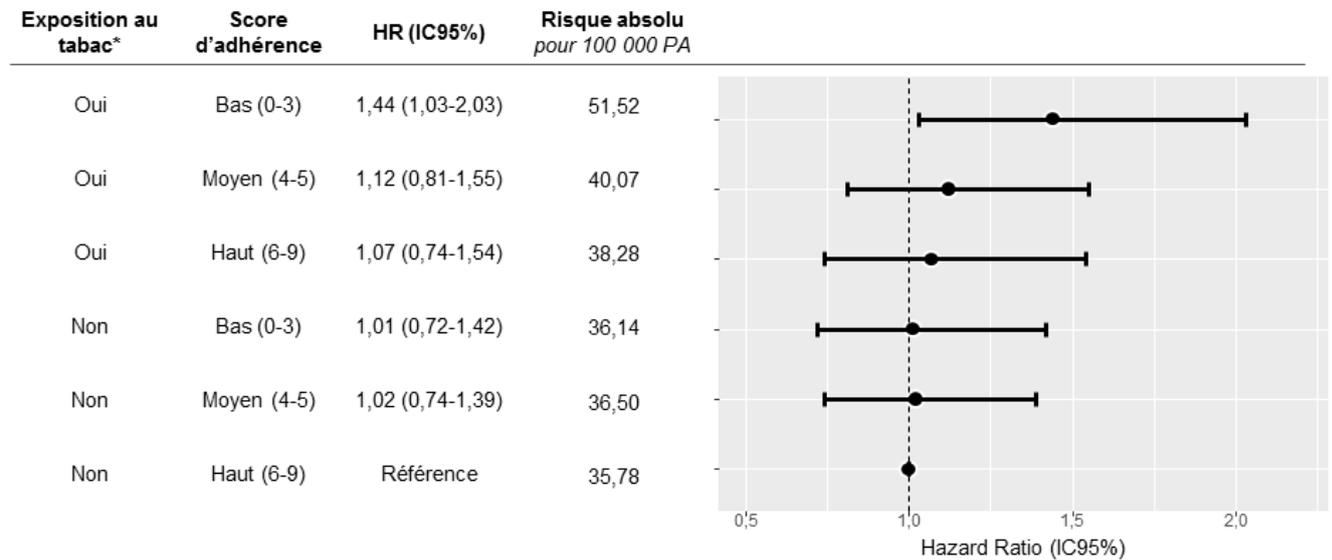
Tableau 24. Rapports de risque (intervalles de confiance à 95 %) pour le risque de polyarthrite rhumatoïde séropositive (N=153) en fonction du score d'adhésion au régime méditerranéen.

Score d'adhésion au régime méditerranéen	Non-cas N (%)	Cas de PR séropositive N (%)	Modèle 1 HR (IC95%)	Modèle 2 HR (IC95%)
Toute la population				
	N=62 149	N=153		
Faible (0–3)	18 156 (29,21)	46 (30,07)	Référence	Référence
Moyen (4–5)	28 113 (45,23)	71 (46,41)	0,99 [0,68–1,44]	1,01 [0,69–1,46]
Haut (6–9)	15 880 (25,55)	36 (23,53)	0,88 [0,57–1,37]	0,90 [0,57–1,40]
Par 1 unité du score			0,96 [0,87–1,06]	0,96 [0,87–1,06]
<i>P</i>			0,3693	0,4145
Non fumeuses				
	N=33 314	N=82		
Faible (0–3)	10 078 (30,25)	25 (30,49)	Référence	Référence
Moyen (4–5)	14 906 (44,74)	35 (42,68)	0,92 [0,55–1,55]	0,93 [0,55–1,56]
Haut (6–9)	8 330 (25,00)	22 (26,83)	1,01 [0,56–1,81]	1,01 [0,56–1,80]
Par 1 unité du score			0,98 [0,86–1,12]	0,98 [0,86–1,12]
<i>P</i>			0,7832	0,7709
Fumeuses actives et anciennes fumeuses				
	N=28 835	N=71		
Faible (0–3)	8 078 (28,01)	21 (29,58)	Référence	Référence
Moyen (4–5)	13 207 (45,80)	36 (50,70)	1,06 [0,62–1,82]	1,08 [0,63–1,86]
Haut (6–9)	7 550 (26,18)	14 (19,72)	0,73 [0,37–1,46]	0,76 [0,38–1,51]
Par 1 unité du score			0,93 [0,80–1,07]	0,93 [0,90–1,08]
<i>P</i>			0,3087	0,3649

M1 : Ajusté sur l'apport énergétique quotidien excluant l'alcool (kcal/j), et l'âge (échelle de temps)
M2 : M1+ ajusté sur l'indice de masse corporelle (kg/m²) (< 18,5 kg/m², [18,5–25[kg/m², [25–30[kg/m², ≥30 kg/m²), le statut tabagique (fumeuse active, non fumeuse, ancienne fumeuse), le tabagisme passif dans l'enfance, le transit intestinal (normal, diarrhée, constipation, alternance diarrhée/constipation), le niveau d'éducation (<Bac, Bac à Bac+2, Bac+3 et plus) et l'activité physique (quartiles).

Enfin, en combinant le score d'adhésion au régime méditerranéen (faible, moyen et haut) avec le statut tabagique (fumeuses actives / anciennes fumeuses et non-fumeuses), les femmes exposées au tabac avec un score faible présentaient le risque le plus élevé de PR (51,5/100 000 personnes-années) (Figure 21). Le risque absolu de PR était le plus faible chez les femmes non exposées au tabac et ayant un score élevé (35,8/100 000 personnes-années). Au sein des femmes exposées au tabac, un score élevé réduisait fortement le risque associé au tabac, avec un risque absolu de 38,3/100 000 personnes-années, proche de celui des femmes non exposées au tabac.

Figure 21. Risque absolu de polyarthrite rhumatoïde en fonction de l'exposition au tabac et du score d'adhésion au régime méditerranéen.



*Les femmes étaient considérées comme exposées au tabac si elles étaient fumeuses actives ou anciennes fumeuses.

Les résultats sont exprimés sous forme de rapports de risque. Le modèle a été ajusté sur l'apport énergétique total, l'âge (en échelle de temps) ajusté sur l'indice de masse corporelle (kg/m^2) ($< 18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$, $[18,5-25[\text{ kg}/\text{m}^2$, $[25-30[\text{ kg}/\text{m}^2$, $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$), le statut tabagique (fumeuse active, non fumeuse, ancienne fumeuse), le tabagisme passif dans l'enfance, le transit intestinal (normal, diarrhée, constipation, alternance diarrhée/constipation), le niveau d'éducation ($<$ Bac, Bac à Bac+2, Bac+3 et plus) et l'activité physique (quartiles). Abréviations : HR : hazard ratio ; IC95% intervalle de confiance à 95% ; PA : personne-années.

4. Discussion

Dans cette étude de cohorte prospective basée sur une large population de femmes françaises, nous avons ainsi observé d'une part un potentiel rôle protecteur d'une consommation de poisson notamment chez les femmes exposées au tabac, et également une association inverse entre une adhésion élevée à un régime méditerranéen et le risque de PR chez les femmes exposées au tabac, mais pas chez les non-fumeuses.

Concernant la consommation de poisson, cette association non linéaire avait déjà été retrouvée dans une modélisation par Di Giuseppe *et al.* (112). Dans leur méta-analyse dose-réponse incluant sept études (quatre études cas-témoins et trois études de cohorte prospectives), lorsque la consommation de poisson était modélisée à l'aide de *splines* cubiques, le risque de PR était diminué jusqu'à deux portions par semaine de poisson, suivi d'une augmentation du risque pour une consommation plus élevée. Une explication potentielle des auteurs pourrait impliquer la présence dans les poissons d'acides gras poly-insaturés à longue chaîne et la présence de contaminants tels que les biphényles polychlorés, dont on a constaté qu'ils étaient positivement associés à la PR (233). Ainsi, un

excès de consommation de poisson et donc de ces contaminants pourrait contrebalancer les effets protecteurs des oméga-3. De plus, cette association semblait limitée aux personnes exposées au tabac. Des résultats similaires ont été trouvés dans la NHS I et II, où Sparks *et al.* rapportaient que la consommation de poisson atténuait la forte association entre le tabac et les PR diagnostiquées avant l'âge de 55 ans, suggérant que la consommation de poisson pourrait diminuer l'auto-immunité induite par le tabac (97). Ainsi, les fumeurs actifs ou anciens fumeurs consommant peu de poisson présentaient un risque très élevé de PR (HR 2,59), par rapport aux fumeurs actifs ou anciens fumeurs consommant fréquemment du poisson. Les auteurs avaient également retrouvé dans leur cohorte une interaction entre la consommation de poisson et le tabac ($P_{\text{interaction}} = 0,039$).

Néanmoins, l'alimentation doit être considérée de manière globale, et une approche combinant la consommation de plusieurs groupes alimentaires ou nutriments est une approche plus réaliste (228). À notre connaissance, seules trois études ont examiné l'association entre le régime méditerranéen et le risque de PR (95,96,234,235). La seule étude prospective, portant sur 174 638 infirmières de la NHS I et II dont 913 cas incidents, ne rapportait aucune association entre le score d'adhésion au régime méditerranéen et le risque de PR (96). Cependant, ils avaient utilisé un score d'adhésion alternatif n'incluant pas les produits laitiers (236). Par ailleurs, leurs résultats pourraient ne s'appliquer qu'aux femmes américaines, dont les habitudes alimentaires peuvent différer de celles des pays européens. En effet, étant donné que le score d'adhésion au régime méditerranéen est basé sur les consommations médianes de la population étudiée, il dépend fortement de la population où il a été évalué, et les résultats peuvent différer entre différentes cohortes ayant des habitudes alimentaires très différentes. Dans une autre étude cas-témoins suédoise, comparant 396 cas de PR à 1 886 témoins, aucune association n'avait été observée entre le score d'adhésion au régime méditerranéen et la PR, bien qu'il existait une tendance non statistiquement significative d'une réduction du risque chez les fumeurs (95). Enfin, une récente étude cas-témoins suédoise (EIRA) incluant 1721 cas incidents de PR et 3667 témoins a rapporté une association inverse entre le score d'adhésion au régime méditerranéen et la PR (OR 0,79 ; IC95% 0,65–0,96) (234). Il est intéressant de noter que cette association inverse n'était retrouvée que chez les hommes et chez les patients atteints de PR séropositive, mais pas chez les femmes ni chez les personnes atteintes de PR séronégative. L'association était également observée chez les fumeurs (OR 0,62 ; IC95% 0,40–0,95). Cependant, les études cas-témoins sont sujettes à des biais de mémoire et de causalité inverse, car les patients atteints de PR précoce pourraient avoir modifié leurs habitudes alimentaires après leur diagnostic. Ainsi, bien que les associations rapportées concordent avec nos résultats, il est nécessaire de mener d'autres études prospectives.

Bien que les bienfaits d'un régime méditerranéen ont été montrés sur la mortalité globale, les maladies cardiovasculaires ou les cancers (227,231,236,237), le mode d'action n'est pas entièrement compris et pourrait impliquer une diminution de l'inflammation par une augmentation des apports en antioxydants (235). Dans notre étude, nous avons trouvé une

association inverse entre une adhésion élevée au régime méditerranéen et le risque de PR seulement chez les femmes exposées au tabac. L'effet oxydant accru du tabagisme pourrait être contrebalancé par l'effet antioxydant du régime méditerranéen. Ainsi, une forte adhésion à un DM pourrait réduire le risque accru de PR associé au tabagisme.

Nous reconnaissons certaines limites à notre étude. Tout d'abord, notre population ne comprenait que des femmes françaises, ce qui fournit néanmoins une population appropriée étant donné que l'incidence de la PR est plus élevée chez les femmes.

De plus, les habitudes alimentaires n'ont été évaluées qu'une seule fois dans notre étude. Cependant, il a été démontré que ce questionnaire avait une bonne validité et qu'il était reproductible parmi un sous-groupe de participants (219). De plus, l'apparition de l'auto-immunité est un processus long, et une fois déclenché, et des changements minimes dans le régime alimentaire sont peu susceptibles d'empêcher ce processus. Dans notre étude (portant sur les cas incidents), la durée moyenne de suivi entre le questionnaire et le diagnostic de PR était de 11,7 ans, cohérent avec le délai suggéré entre le déclenchement de l'auto-immunité et l'apparition des symptômes de la PR (210). En outre, des modifications des habitudes alimentaires au cours du temps pourraient également induire un biais de causalité inverse, si ces modifications étaient prises en compte, puisque les personnes présentant des symptômes peuvent essayer de modifier leur régime alimentaire.

Nous reconnaissons également que nous n'avons pas pu prendre en compte l'intensité et la durée du tabagisme dans nos modèles. Enfin, moins d'un tiers des cas étaient considérés comme des PR séropositives, et le statut auto-anticorps des cas restant était en majorité inconnu. Ceci est lié au caractère « auto-rapporté » des informations transmises, malgré nos tentatives de retrouver le statut en anticorps en contactant des rhumatologues et des médecins généralistes. En limitant notre analyse aux cas séropositifs, l'association entre le score méditerranéen et le risque de PR était de la même ampleur mais n'était plus statistiquement significative en raison d'une diminution de la puissance.

En conclusion, une consommation modérée de poisson, et plus globalement un régime méditerranéen pourraient réduire l'excès de risque de PR chez les femmes exposées au tabac. Un tel régime pourrait être suggéré aux femmes à risque de développer une PR, comme les apparentés de patients, notamment si celles-ci étaient exposées au tabac. Nos résultats doivent être confirmés dans d'autres cohortes prospectives.

PARTIE VII. DISCUSSION GENERALE

1. Résumé des principaux résultats

Ce projet doctoral a permis pour la première fois d'identifier certains facteurs nutritionnels et certains facteurs de risque de PR dans une grande cohorte prospective de femmes françaises.

Dans la première partie de ce projet doctoral, nous avons dans un premier temps élaboré des **algorithmes afin de détecter des cas de PR** au sein d'une cohorte française, en se basant à la fois sur des données auto-rapportées par un questionnaire de validation, et également sur des données de remboursement médicamenteux. Comme attendu, nous avons pu montrer que la fiabilité des diagnostics auto-rapportés en termes de valeur prédictive positive était faible, et qu'elle pouvait être améliorée en utilisant d'autres éléments inclus dans nos algorithmes. La combinaison de l'ensemble de ces éléments a permis d'identifier dans notre cohorte un nombre de cas important, tout en trouvant un équilibre entre une sensibilité et une spécificité suffisante. Néanmoins, les performances métrologiques de ces algorithmes ne sont pas parfaites, et auraient été améliorées par un examen systématique des dossiers médicaux, voire par un examen clinique systématique par un spécialiste. Un tel niveau de précision aurait été néanmoins très coûteux, et aurait nécessité une organisation logistique importante. Nos algorithmes permettent ainsi un bon compromis entre précision et faisabilité. Basé sur l'identification de ces cas, nous avons pu ainsi étudier l'association entre plusieurs expositions et le risque de PR.

Dans la deuxième partie de ce projet doctoral, nous avons ainsi pu montrer que le **tabagisme passif**, durant l'enfance et/ou à l'âge adulte augmentait le risque de PR, en particulier chez les femmes n'ayant pas été exposées au tabac. Si les femmes étaient exposées au tabagisme passif durant l'enfance, la PR pouvait survenir à un âge plus précoce, suggérant que le déclenchement de l'auto-immunité pouvait avoir eu lieu des années avant le début des symptômes.

Dans la troisième partie, nous avons montré que des troubles du transit à type de **diarrhée chronique**, potentiel reflet d'une dysbiose intestinale, est associée à une majoration du risque de PR, confortant de manière indirecte le rôle du microbiote dans la physiopathologie de la maladie.

Enfin, dans la quatrième partie, nous avons montré **que l'alimentation** pouvait influencer sur le risque de PR. Une consommation modérée de poisson est associée à une diminution du risque, mais cette association n'est plus retrouvée en cas de consommation importante de poisson. Par ailleurs, un régime méditerranéen était associé à une diminution du risque chez

les femmes fumeuses, potentiellement grâce à l'effet antioxydant d'un tel régime, qui pourrait contrebalancer l'effet néfaste du tabac sur le risque de PR.

2. Impact de ces résultats

Nos résultats ont ainsi permis de mettre en exergue plusieurs facteurs de risque et facteurs protecteurs vis-à-vis du risque de PR, et permettent ainsi une **meilleure compréhension de la physiopathologie** de la maladie notamment sur l'implication de l'alimentation, des microbiotes, ainsi sur que les délais potentiels du déclenchement de l'auto-immunité.

En termes de santé publique, nos résultats permettent d'orienter les **stratégies de prévention du risque de PR**, notamment chez les sujets à risque, tels que les apparentés des patients atteints de PR. Ainsi, il devrait être conseillé à tous les patients atteints de PR d'éviter l'exposition au tabagisme passif à leurs apparentés (enfants ou fratrie). De même, il devrait être conseillé à ces apparentés, s'ils fument, en plus d'arrêter le tabac, d'adopter un régime méditerranéen, pour diminuer leur risque de PR.

3. Perspectives de recherche

Études d'autres facteurs de risque dans la cohorte E3N

Après avoir étudié les groupes alimentaires et le score d'adhésion au régime méditerranéen, d'autres analyses portant sur l'alimentation sont prévues au sein de la cohorte E3N. Ainsi, des études sur la consommation de boissons (café, café décaféiné, thé, boissons sucrées, alcool) sont en cours, sachant que les données issues de la littérature sont parfois contradictoires sur certains éléments. L'analyse de ces données fait actuellement l'objet d'un projet de Master 2 au sein de notre équipe (Sophia Ascione).

De nombreuses expositions pourront être également étudiées au sein de la cohorte E3N, grâce à son design prospectif et la quantité de données recueillies au cours du suivi. À titre d'exemple, plusieurs travaux portant sur l'exposition hormonale et l'anthropométrie ont déjà été réalisés (Carine Salliot), et des projets portant sur l'exposition aux polluants, l'atopie, ou l'exposition médicamenteuse sont en cours.

Études génétiques et d'une interaction gènes-environnement

Au sein de la cohorte E3N, des données biologiques sont disponibles pour trois quart des femmes (échantillons sanguins ou salivaires). Un projet d'étude d'association pangénomique (Genomewide Association Studies ; GWAS) est prévu pour l'ensemble de la cohorte, ce qui nous permettra d'étudier des potentielles interactions entre certains profils génétiques (HLA-DRB1, PTPN22, etc.) et les expositions retrouvées.

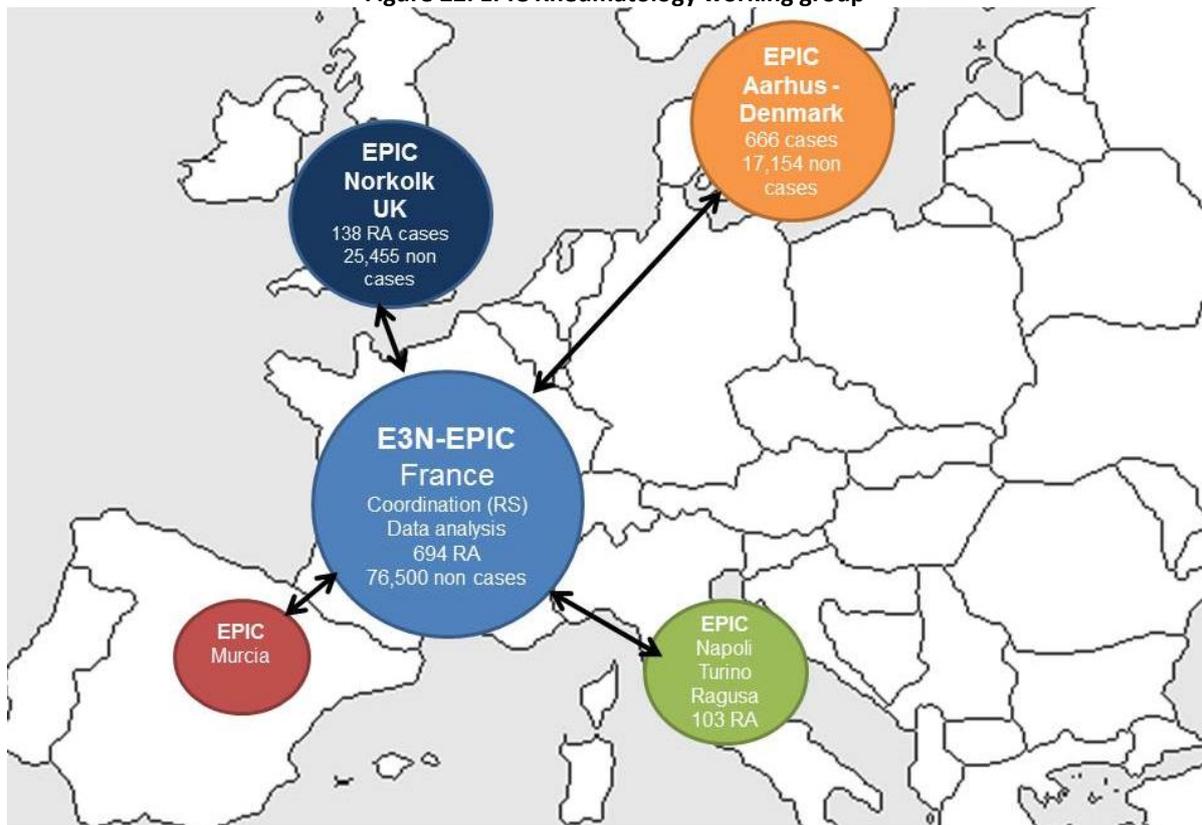
Études de l'alimentation et du mode de vie dans la cohorte européenne EPIC

L'étude EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and nutrition*) est un consortium de cohortes européennes analysant les relations entre alimentation, mode de

vie, facteurs environnementaux et survenue de cancers ou d'autres pathologies chroniques. EPIC est la plus grande étude épidémiologique portant sur les liens entre alimentation et santé jamais entreprise. La cohorte E3N est une composante française d'EPIC. Elle s'appuie sur une cohorte de 521 000 hommes et femmes, recrutés dans 10 pays européens. La richesse d'EPIC est de regrouper un large panel de la population européenne, ce qui permet de comparer des habitudes alimentaires très différentes selon les pays et d'analyser leurs effets sur la santé à long terme. Le recrutement d'EPIC a été réalisé entre 1992 et 1999 selon les pays.

Au sein d'EPIC, à l'initiative de notre équipe (Pr Raphaële Seror), une collaboration, à laquelle je participe activement, vient d'être officialisée entre les équipes travaillant sur le polyarthrite rhumatoïde (PR) en vue de la création de l'*EPIC-Rheumatology Working Group* (Figure 22). La cohorte E3N est la cohorte comportant le plus de cas de PR. Au sein d'EPIC, 7 cohortes dans cinq pays différents ont identifié leurs cas de PR. Près de 2000 cas incidents de PR ont été identifiés au cours du suivi, en France (Cohorte E3N ; n=698), Royaume-Uni (EPIC-UK-Norfolk ; n=168), Italie (EPIC Naples, EPIC Turin et EPIC Ragusa ; n=72), Espagne (EPIC Murcia ; n=39) et au Danemark (EPIC-Denmark ; n=666).

Figure 22. EPIC Rheumatology working group



Des données alimentaires sont disponibles dans l'ensemble de ces cohortes, à l'aide d'auto-questionnaires validés. Les données nutritionnelles ont été harmonisées et calibrées avec une étude spécifique au début de la mise en place d'EPIC. Au sein de cette cohorte, plusieurs scores alimentaires seront étudiés, à l'initiative de notre équipe. Parmi eux :

- L'*Alternate Healthy Index (AHA-2010)*, est un score de qualité alimentaire évaluant 11 composants corrélés avec une diminution du risque de certaines maladies chroniques. Un score AHA-2010 élevé était associé à une diminution du risque de PR dans une cohorte prospective américaine (Nurses' Health Study) (238).
- L'index inflammatoire alimentaire (*Dietary inflammatory Index*) évalue la consommation de 18 groupes alimentaires pro- ou anti-inflammatoires, corrélés avec des marqueurs inflammatoires biologiques.
- Enfin, le *Food Standards Agency nutrient profiling system (FSAm-NPS)* permet de graduer la qualité nutritionnelle de groupes alimentaires. Un score élevé (de qualité nutritionnelle plus basse) a récemment été associé à une augmentation de la mortalité toute cause, par cancers, ou par cause cardiovasculaire dans la cohorte EPIC au sein de 10 pays (239). Son association avec le risque de PR n'a jamais été étudiée.

Enfin, à ce jour aucune étude n'a analysé dans un même modèle, différents paramètres en lien avec le mode de vie en général, tels que l'alimentation, l'activité physique, le tabac, l'alcool, et les variations de poids. Il est probable que l'ensemble de ces facteurs soient interconnectés et qu'il existe des interactions entre ces variables. Ainsi, pour étudier tous ces facteurs ensemble, nous évaluerons l'*Healthy Lifestyle Index (HLI)*. Le HLI sera généré à partir de la combinaison de cinq facteurs liés au mode de vie : un score alimentaire, l'activité physique, le tabagisme actif, la consommation d'alcool et l'anthropométrie (240,241). Pour chaque variable, des scores allant de 0 à 4 sont attribués à des catégories de plus en plus saines (Figure 23). L'association entre ce score et le risque de PR sera étudié dans la cohorte EPIC, permettant une plus grande variabilité au sein de plusieurs populations aux modes de vie différents.

Figure 23. Calcul de l'Healthy Lifestyle Index, combinant 5 facteurs liés au mode de vie

Modifiable lifestyle factors (z_i)	Levels of exposure	Level Score
Smoking status	Never	4
	Ex-smokers > 10 years	3
	Ex-smokers ≤ 10 years	2
	Current ≤15 cig/day	1
	Current > 15 cig/day	0
Alcohol intake (in g/day)	< 6	4
	6 - 11.9	3
	12 - 23.9	2
	24 - 59.9	1
	≥ 60	0
Waist-to-Hip ratio¹	1 st quintile (M: <89 ; W: <73)	4
	2 nd quintile (M: 0.90-0.92 ; W: 0.74-0.77)	3
	3 rd quintile (M: 0.93-0.95 ; W: 0.78-0.80)	2
	4 th quintile (M: 0.96-0.99 ; W: 0.81-0.85)	1
	5 th quintile (M: >1.00 ; W : >0.86)	0
Diet score Cereal fiber, red and processed meat, ratio of polyunsaturated to saturated fat, margarine, glycemic load, and fruits and vegetables	5 th quintile (34-54)	4
	4 th quintile (30-33)	3
	3 rd quintile (26-29)	2
	2 nd quintile (22-25)	1
	1 st quintile (0-21)	0
Physical activity (in MET-hours/week)	5 th quintile (M: >96 ; W : >134)	4
	4 th quintile (M: 67-96 ; W: 96-134)	3
	3 rd quintile (M: 47-67 ; W: 69-96)	2
	2 nd quintile (M: 30-47 ; W: 45-69)	1
	1 st quintile (M: <30 ; W: <45)	0

20
Healthy Lifestyle Index (HLI)
0

Healthy lifestyle

$HLI = \sum_{i=1}^5 z_i$

Poor lifestyle

Etudes d'autres maladies inflammatoires au sein de la cohorte E3N

La PR a été la première maladie rhumatismale étudiée dans la cohorte E3N. Néanmoins, le nombre important de femmes suivies permet l'étude d'autres maladies rares. Des travaux, que j'ai initiés, sont en cours pour identifier les cas de pseudopolyarthrite rhizomélique et d'artérite à cellules géantes (ex. maladie de Horton) au sein de la cohorte, avec une méthodologie similaire (envoi d'un questionnaire de validation aux femmes ayant auto-déclaré avoir une pseudopolyarthrite rhizomélique et/ou une maladie de Horton, et validation à l'aide d'algorithme et de la base de données de remboursements médicamenteux). La prédominance féminine dans ces deux maladies, et l'âge d'apparition tardif, en général après 70 ans, rendent la cohorte E3N particulièrement appropriée pour répondre à ces questions. Les données sur les facteurs environnementaux associés à ces maladies étant très peu nombreuses, et portant en majeure partie sur des études cas témoins, ces futurs travaux pourront apporter des connaissances nouvelles sur ces maladies. Ils font actuellement l'objet d'un travail de master 2 (François Barde) et aboutiront à plusieurs publications.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cullen W. *First Lines of the Practice of Physic*. Edward and Richard Parker; 1816. 416 p.
2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*. oct 2016;388(10055):2023-38.
3. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. sept 2010;69(9):1580-8.
4. Daien C, Hua C, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Dubremetz M, Dougados M, et al. Update of French society for rheumatology recommendations for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2019;86(2):135-50.
5. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 1 juin 2020;79(6):685-99.
6. Costenbader KH, Chang S-C, Laden F, Puett R, Karlson EW. Geographic variation in rheumatoid arthritis incidence among women in the United States. *Arch Intern Med*. 11 août 2008;168(15):1664-70.
7. Minichiello E, Semerano L, Boissier M-C. Incidence, prévalence et sévérité de la polyarthrite rhumatoïde au XXI^e siècle. *Rev Rhum Monogr*. 1 sept 2017;84(4):303-10.
8. Minichiello E, Semerano L, Boissier M-C. Time trends in the incidence, prevalence, and severity of rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Joint Bone Spine*. déc 2016;83(6):625-30.
9. Silman AJ, Hochberg MC. Epidemiology of the rheumatic diseases. *Epidemiol Rheum Dis* [Internet]. 2001 [cité 17 juin 2021];(Ed. 2). Disponible sur: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20033069305>
10. Vieira VM, Hart JE, Webster TF, Weinberg J, Puett R, Laden F, et al. Association between residences in U.S. northern latitudes and rheumatoid arthritis: A spatial analysis of the Nurses' Health Study. *Environ Health Perspect*. juill 2010;118(7):957-61.
11. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. déc 2006;36(3):182-8.
12. Tobón GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. août 2010;35(1):10-4.
13. GEO-RA Group. Latitude gradient influences the age of onset of rheumatoid arthritis: a worldwide survey. *Clin Rheumatol*. mars 2017;36(3):485-97.

14. Ramos-Remus C, Sierra-Jimenez G, Skeith K, Aceves-Avila FJ, Russell AS, Offer R, et al. Latitude gradient influences the age of onset in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol*. oct 2007;26(10):1725-8.
15. Guillemin F, Saraux A, Fardellone P, Guggenbuhl P, Behier J, Coste J. Detection of cases of inflammatory rheumatic disorders: performance of a telephone questionnaire designed for use by patient interviewers. *Ann Rheum Dis*. oct 2003;62(10):957-63.
16. Kahn M-F. Can we estimate the incidence, prevalence, and outcomes of rheumatoid arthritis in France? *Jt Bone Spine Rev Rhum*. mars 2004;71(2):95-7.
17. Mankia K, Emery P. *Preclinical Rheumatoid Arthritis: Progress Toward Prevention*. Arthritis Rheumatol Hoboken NJ. avr 2016;68(4):779-88.
18. Nielen MMJ, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MHMT, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: A study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum*. 1 févr 2004;50(2):380-6.
19. Dieudé P, Cornélis F. Genetic basis of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. déc 2005;72(6):520-6.
20. Law SC, Street S, Yu C-HA, Capini C, Ramnoruth S, Nel HJ, et al. T-cell autoreactivity to citrullinated autoantigenic peptides in rheumatoid arthritis patients carrying HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Arthritis Res Ther*. 17 mai 2012;14(3):R118.
21. Raychaudhuri S, Sandor C, Stahl EA, Freudenberg J, Lee H-S, Jia X, et al. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 29 janv 2012;44(3):291-6.
22. Holoshitz J. The rheumatoid arthritis HLA-DRB1 shared epitope. *Curr Opin Rheumatol*. mai 2010;22(3):293-8.
23. van der Helm-van Mil AHM, Verpoort KN, Breedveld FC, Huizinga TWJ, Toes REM, de Vries RRP. The HLA-DRB1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and are not an independent risk factor for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. avr 2006;54(4):1117-21.
24. Lee YH, Rho YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG, Nath SK, et al. The PTPN22 C1858T functional polymorphism and autoimmune diseases--a meta-analysis. *Rheumatol Oxf Engl*. janv 2007;46(1):49-56.
25. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(1):3-18.
26. Feitsma AL, Toes REM, Begovich AB, Chokkalingam AP, de Vries RRP, Huizinga TWJ, et al. Risk of progression from undifferentiated arthritis to rheumatoid arthritis: the effect of

- the PTPN22 1858T-allele in anti-citrullinated peptide antibody positive patients. *Rheumatol Oxf Engl.* juill 2007;46(7):1092-5.
27. Johansson M, Arlestig L, Hallmans G, Rantapää-Dahlqvist S. PTPN22 polymorphism and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in combination strongly predicts future onset of rheumatoid arthritis and has a specificity of 100% for the disease. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(1):R19.
 28. Karlson EW, Chibnik LB, Cui J, Plenge RM, Glass RJ, Maher NE, et al. Associations between human leukocyte antigen, PTPN22, CTLA4 genotypes and rheumatoid arthritis phenotypes of autoantibody status, age at diagnosis and erosions in a large cohort study. *Ann Rheum Dis.* mars 2008;67(3):358-63.
 29. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature.* 20 févr 2014;506(7488):376-81.
 30. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity.* 21 févr 2017;46(2):183-96.
 31. Jégou B. Le paradigme de l'exposome : définition, contexte et perspective. *médecine/sciences.* nov 2020;36(11):959-60.
 32. Alpízar-Rodríguez D, Pluchino N, Canny G, Gabay C, Finckh A. The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* 01 2017;56(8):1254-63.
 33. Bengtsson C, Nordmark B, Klareskog L, Lundberg I, Alfredsson L, EIRA Study Group. Socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis.* nov 2005;64(11):1588-94.
 34. Voigt LF, Koepsell TD, Nelson JL, Dugowson CE, Daling JR. Smoking, obesity, alcohol consumption, and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiol Camb Mass.* sept 1994;5(5):525-32.
 35. Salliot C, Nguyen Y, Boutron-Ruault M-C, Seror R. Environment and Lifestyle: Their Influence on the Risk of RA. *J Clin Med.* oct 2020;9(10):3109.
 36. Di Giuseppe D, Discacciati A, Orsini N, Wolk A. Cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 5 mars 2014;16(2):R61.
 37. Costenbader KH, Feskanich D, Mandl LA, Karlson EW. Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. *Am J Med.* juin 2006;119(6):503.e1-9.
 38. Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, Lindblad S, Lundberg I, Klareskog L, et al. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis.* sept 2003;62(9):835-41.

39. Criswell LA, Merlino LA, Cerhan JR, Mikuls TR, Mudano AS, Burma M, et al. Cigarette smoking and the risk of rheumatoid arthritis among postmenopausal women: results from the Iowa Women's Health Study. *Am J Med.* 15 avr 2002;112(6):465-71.
40. Di Giuseppe D, Orsini N, Alfredsson L, Askling J, Wolk A. Cigarette smoking and smoking cessation in relation to risk of rheumatoid arthritis in women. *Arthritis Res Ther.* 22 avr 2013;15(2):R56.
41. Voigt LF, Koepsell TD, Nelson JL, Dugowson CE, Daling JR. Smoking, obesity, alcohol consumption, and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiol Camb Mass.* sept 1994;5(5):525-32.
42. Hutchinson D, Shepstone L, Moots R, Lear JT, Lynch MP. Heavy cigarette smoking is strongly associated with rheumatoid arthritis (RA), particularly in patients without a family history of RA. *Ann Rheum Dis.* mars 2001;60(3):223-7.
43. Reckner Olsson A, Skogh T, Wingren G. Comorbidity and lifestyle, reproductive factors, and environmental exposures associated with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* oct 2001;60(10):934-9.
44. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Pedersen BV, Wiik A, Wohlfahrt J, et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther.* 27 juill 2006;8(4):R133.
45. Mikuls TR, Sayles H, Yu F, Levan T, Gould KA, Thiele GM, et al. Associations of cigarette smoking with rheumatoid arthritis in African Americans. *Arthritis Rheum.* déc 2010;62(12):3560-8.
46. Yahya A, Bengtsson C, Lai TC, Larsson PT, Mustafa AN, Abdullah NA, et al. Smoking is associated with an increased risk of developing ACPA-positive but not ACPA-negative rheumatoid arthritis in Asian populations: evidence from the Malaysian MyEIRA case-control study. *Mod Rheumatol.* août 2012;22(4):524-31.
47. Hedström AK, Stawiarz L, Klareskog L, Alfredsson L. Smoking and susceptibility to rheumatoid arthritis in a Swedish population-based case-control study. *Eur J Epidemiol.* 2018;33(4):415-23.
48. Liu X, Tedeschi SK, Barbhuiya M, Leatherwood CL, Speyer CB, Lu B, et al. Impact and Timing of Smoking Cessation on Reducing Risk of Rheumatoid Arthritis Among Women in the Nurses' Health Studies. *Arthritis Care Res.* 2019;71(7):914-24.
49. Källberg H, Ding B, Padyukov L, Bengtsson C, Rönnelid J, Klareskog L, et al. Smoking is a major preventable risk factor for Rheumatoid arthritis Estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis.* mars 2011;70(3):508-11.
50. Blanc PD, Järholm B, Torén K. Prospective risk of rheumatologic disease associated with occupational exposure in a cohort of male construction workers. *Am J Med.* oct 2015;128(10):1094-101.

51. Ilar A, Gustavsson P, Wiebert P, Alfredsson L. Occupational exposure to organic dusts and risk of developing rheumatoid arthritis: findings from a Swedish population-based case-control study. *RMD Open*. 2019;5(2):e001049.
52. Klockars M, Koskela RS, Järvinen E, Kolari PJ, Rossi A. Silica exposure and rheumatoid arthritis: a follow up study of granite workers 1940-81. *Br Med J Clin Res Ed*. 18 avr 1987;294(6578):997-1000.
53. Schmajuk G, Trupin L, Yelin E, Blanc PD. Prevalence of Arthritis and Rheumatoid Arthritis in Coal Mining Counties of the United States. *Arthritis Care Res*. 2019;71(9):1209-15.
54. Stolt P, Källberg H, Lundberg I, Sjögren B, Klareskog L, Alfredsson L. Silica exposure is associated with increased risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis*. 1 avr 2005;64(4):582-6.
55. Catrina AI, Ytterberg AJ, Reynisdottir G, Malmström V, Klareskog L. Lungs, joints and immunity against citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. nov 2014;10(11):645-53.
56. Blanc PD, Järholm B, Torén K. Prospective risk of rheumatologic disease associated with occupational exposure in a cohort of male construction workers. *Am J Med*. oct 2015;128(10):1094-101.
57. Turner S, Cherry N. Rheumatoid arthritis in workers exposed to silica in the pottery industry. *Occup Environ Med*. juill 2000;57(7):443-7.
58. Stolt P, Yahya A, Bengtsson C, Källberg H, Rönnelid J, Lundberg I, et al. Silica exposure among male current smokers is associated with a high risk of developing ACPA-positive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. juin 2010;69(6):1072-6.
59. Yahya A, Bengtsson C, Larsson P, Too CL, Mustafa AN, Abdullah NA, et al. Silica exposure is associated with an increased risk of developing ACPA-positive rheumatoid arthritis in an Asian population: evidence from the Malaysian MyEIRA case-control study. *Mod Rheumatol*. mars 2014;24(2):271-4.
60. Vihlborg P, Bryngelsson I-L, Andersson L, Graff P. Risk of sarcoidosis and seropositive rheumatoid arthritis from occupational silica exposure in Swedish iron foundries: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 1 juill 2017;7(7):e016839.
61. Zeng P, Chen Z, Klareskog L, Alfredsson L, Bengtsson C, Jiang X. Amount of smoking, duration of smoking cessation and their interaction with silica exposure in the risk of rheumatoid arthritis among males: results from the Swedish Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis (EIRA) study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(8):1238-41.
62. Lundberg I, Alfredsson L, Plato N, Sverdrup B, Klareskog L, Kleinau S. Occupation, Occupational Exposure to Chemicals and Rheumatological Disease: A register based cohort study. *Scand J Rheumatol*. 1 janv 1994;23(6):305-10.

63. Olsson AR, Skogh T, Axelson O, Wingren G. Occupations and exposures in the work environment as determinants for rheumatoid arthritis. *Occup Environ Med.* mars 2004;61(3):233-8.
64. Koureas M, Rachiotis G, Tsakalof A, Hadjichristodoulou C. Increased Frequency of Rheumatoid Arthritis and Allergic Rhinitis among Pesticide Sprayers and Associations with Pesticide Use. *Int J Environ Res Public Health.* 01 2017;14(8).
65. Meyer A, Sandler DP, Beane Freeman LE, Hofmann JN, Parks CG. Pesticide Exposure and Risk of Rheumatoid Arthritis among Licensed Male Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect [Internet].* 14 juill 2017 [cité 15 août 2020];125(7). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5744649/>
66. De Roos AJ, Cooper GS, Alavanja MC, Sandler DP. Rheumatoid Arthritis among Women in the Agricultural Health Study: Risk Associated with Farming Activities and Exposures. *Ann Epidemiol.* 1 nov 2005;15(10):762-70.
67. Parks CG, Hoppin JA, De Roos AJ, Costenbader KH, Alavanja MC, Sandler DP. Rheumatoid Arthritis in Agricultural Health Study Spouses: Associations with Pesticides and Other Farm Exposures. *Environ Health Perspect.* nov 2016;124(11):1728-34.
68. Parks CG, Walitt BT, Pettinger M, Chen J-C, Roos AJ de, Hunt J, et al. Insecticide use and risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in the Women's Health Initiative Observational Study. *Arthritis Care Res.* 2011;63(2):184-94.
69. Parks CG, D'Aloisio AA, Sandler DP. Childhood Residential and Agricultural Pesticide Exposures in Relation to Adult-Onset Rheumatoid Arthritis in Women. *Am J Epidemiol.* 1 févr 2018;187(2):214-23.
70. Jones KA, Smith B, Granado NS, Boyko EJ, Gackstetter GD, Ryan MAK, et al. Newly reported lupus and rheumatoid arthritis in relation to deployment within proximity to a documented open-air burn pit in Iraq. *J Occup Environ Med.* juin 2012;54(6):698-707.
71. Li X, Sundquist J, Sundquist K. Socioeconomic and occupational risk factors for rheumatoid arthritis: a nationwide study based on hospitalizations in Sweden. *J Rheumatol.* juin 2008;35(6):986-91.
72. Noonan CW, Pfau JC, Larson TC, Spence MR. Nested case-control study of autoimmune disease in an asbestos-exposed population. *Environ Health Perspect.* août 2006;114(8):1243-7.
73. Parks CG, Meyer A, Beane Freeman LE, Hofmann JN, Sandler DP. Farming tasks and the development of rheumatoid arthritis in the agricultural health study. *Occup Environ Med.* avr 2019;76(4):243-9.
74. Cappelletti R, Ceppi M, Claudatus J, Gennaro V. Health status of male steel workers at an electric arc furnace (EAF) in Trentino, Italy. *J Occup Med Toxicol Lond Engl.* 2016;11:7.

75. Hjuler Boudigaard S, Stokholm ZA, Vestergaard JM, Mohr MS, Søndergaard K, Torén K, et al. A follow-up study of occupational styrene exposure and risk of autoimmune rheumatic diseases. *Occup Environ Med.* 2020;77(2):64-9.
76. Ilar A, Alfredsson L, Wiebert P, Klareskog L, Bengtsson C. Occupation and Risk of Developing Rheumatoid Arthritis: Results From a Population-Based Case–Control Study. *Arthritis Care Res.* 2018;70(4):499-509.
77. Sverdrup B, Källberg H, Bengtsson C, Lundberg I, Padyukov L, Alfredsson L, et al. Association between occupational exposure to mineral oil and rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA case-control study. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(6):R1296-1303.
78. Too CL, Muhamad NA, Ilar A, Padyukov L, Alfredsson L, Klareskog L, et al. Occupational exposure to textile dust increases the risk of rheumatoid arthritis: results from a Malaysian population-based case–control study. *Ann Rheum Dis.* juin 2016;75(6):997-1002.
79. De Roos AJ, Koehoorn M, Tamburic L, Davies HW, Brauer M. Proximity to traffic, ambient air pollution, and community noise in relation to incident rheumatoid arthritis. *Environ Health Perspect.* oct 2014;122(10):1075-80.
80. Hart JE, Laden F, Puett RC, Costenbader KH, Karlson EW. Exposure to traffic pollution and increased risk of rheumatoid arthritis. *Environ Health Perspect.* juill 2009;117(7):1065-9.
81. Miller-Archie SA, Izmirly PM, Berman JR, Brite J, Walker DJ, Dasilva RC, et al. Systemic Autoimmune Disease Among Adults Exposed to the September 11, 2001 Terrorist Attack. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2020;72(5):849-59.
82. Chang K-H, Hsu C-C, Muo C-H, Hsu CY, Liu H-C, Kao C-H, et al. Air pollution exposure increases the risk of rheumatoid arthritis: A longitudinal and nationwide study. *Environ Int.* sept 2016;94:495-9.
83. Hart JE, Källberg H, Laden F, Costenbader KH, Yanosky JD, Klareskog L, et al. Ambient air pollution exposures and risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* juill 2013;65(7):1190-6.
84. Hart JE, Källberg H, Laden F, Bellander T, Costenbader KH, Holmqvist M, et al. Ambient air pollution exposures and risk of rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA case-control study. *Ann Rheum Dis.* juin 2013;72(6):888-94.
85. Shin J, Lee J, Lee J, Ha E-H. Association between Exposure to Ambient Air Pollution and Rheumatoid Arthritis in Adults. *Int J Environ Res Public Health.* 06 2019;16(7).
86. Olsson AR, Skogh T, Wingren G. Occupational determinants for rheumatoid arthritis. *Scand J Work Environ Health.* juin 2000;26(3):243-9.

87. Alpizar-Rodriguez D, Lesker TR, Gronow A, Gilbert B, Raemy E, Lamacchia C, et al. Prevotella copri in individuals at risk for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 13 févr 2019;
88. Linos A, Kaklamanis E, Kontomerkos A, Koumantaki Y, Gazi S, Vaiopoulos G, et al. The Effect of Olive Oil and Fish Consumption on Rheumatoid Arthritis - A Case Control Study. *Scand J Rheumatol*. janv 1991;20(6):419-26.
89. Shapiro JA, Koepsell TD, Voigt LF, Dugowson CE, Kestin M, Nelson JL. Diet and rheumatoid arthritis in women: a possible protective effect of fish consumption. *Epidemiol Camb Mass*. mai 1996;7(3):256-63.
90. Linos A, Kaklamani VG, Kaklamani E, Koumantaki Y, Giziaki E, Papazoglou S, et al. Dietary factors in relation to rheumatoid arthritis: a role for olive oil and cooked vegetables? *Am J Clin Nutr*. 1 déc 1999;70(6):1077-82.
91. Pedersen M, Stripp C, Klarlund M, Olsen SF, Tjønneland AM, Frisch M. Diet and risk of rheumatoid arthritis in a prospective cohort. *J Rheumatol*. juill 2005;32(7):1249-52.
92. Benito-Garcia E, Feskanich D, Hu FB, Mandl LA, Karlson EW. Protein, iron, and meat consumption and risk for rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(1):R16.
93. Di Giuseppe D, Wallin A, Bottai M, Askling J, Wolk A. Long-term intake of dietary long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study of women. *Ann Rheum Dis*. nov 2014;73(11):1949-53.
94. Di Giuseppe D, Crippa A, Orsini N, Wolk A. Fish consumption and risk of rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 30 sept 2014;16(5):446.
95. Sundström B, Johansson I, Rantapää-Dahlqvist S. Diet and alcohol as risk factors for rheumatoid arthritis: a nested case-control study. *Rheumatol Int*. mars 2015;35(3):533-9.
96. Hu Y, Costenbader KH, Gao X, Hu FB, Karlson EW, Lu B. Mediterranean diet and incidence of rheumatoid arthritis in women. *Arthritis Care Res*. mai 2015;67(5):597-606.
97. Sparks JA, O'Reilly ÉJ, Barbaiya M, Tedeschi SK, Malspeis S, Lu B, et al. Association of fish intake and smoking with risk of rheumatoid arthritis and age of onset: a prospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 5 janv 2019;20(1):2.
98. Pattison DJ, Symmons DPM, Lunt M, Welch A, Luben R, Bingham SA, et al. Dietary risk factors for the development of inflammatory polyarthritis: Evidence for a role of high level of red meat consumption. *Arthritis Rheum*. 2004;50(12):3804-12.
99. Sundström B, Ljung L, Di Giuseppe D. Consumption of Meat and Dairy Products Is Not Associated with the Risk for Rheumatoid Arthritis among Women: A Population-Based Cohort Study. *Nutrients*. 19 nov 2019;11(11).

100. Heliovaara M, Aho K, Knekt P, Impivaara O, Reunanen A, Aromaa A. Coffee consumption, rheumatoid factor, and the risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* août 2000;59(8):631-5.
101. Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Merlino L, Mudano AS, Burma M, et al. Coffee, tea, and caffeine consumption and risk of rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* janv 2002;46(1):83-91.
102. Karlson EW, Mandl LA, Aweh GN, Grodstein F. Coffee consumption and risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(11):3055-60.
103. Lee YH, Bae S-C, Song GG. Coffee or tea consumption and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 1 nov 2014;33(11):1575-83.
104. Lamichhane D, Collins C, Constantinescu F, Walitt B, Pettinger M, Parks C, et al. Coffee and Tea Consumption in Relation to Risk of Rheumatoid Arthritis in the Women's Health Initiative Observational Cohort: *J Clin Rheumatol.* avr 2019;25(3):127-32.
105. Di Giuseppe D, Alfredsson L, Bottai M, Askling J, Wolk A. Long term alcohol intake and risk of rheumatoid arthritis in women: a population based cohort study. *BMJ.* 10 juill 2012;345(jul10 2):e4230-e4230.
106. Jin Z, Xiang C, Cai Q, Wei X, He J. Alcohol consumption as a preventive factor for developing rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Rheum Dis.* nov 2014;73(11):1962-7.
107. Lu B, Solomon DH, Costenbader KH, Karlson EW. Alcohol Consumption and Risk of Incident Rheumatoid Arthritis in Women: A Prospective Study. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(8):1998-2005.
108. Hu Y, Costenbader KH, Gao X, Al-Daabil M, Sparks JA, Solomon DH, et al. Sugar-sweetened soda consumption and risk of developing rheumatoid arthritis in women. *Am J Clin Nutr.* sept 2014;100(3):959-67.
109. Sparks JA, O'Reilly ÉJ, Barbhuiya M, Tedeschi SK, Malspeis S, Lu B, et al. Association of fish intake and smoking with risk of rheumatoid arthritis and age of onset: a prospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord.* 5 janv 2019;20(1):2.
110. Shapiro JA, Koepsell TD, Voigt LF, Dugowson CE, Kestin M, Nelson JL. Diet and rheumatoid arthritis in women: a possible protective effect of fish consumption. *Epidemiol Camb Mass.* mai 1996;7(3):256-63.
111. Benito-Garcia E, Feskanich D, Hu FB, Mandl LA, Karlson EW. Protein, iron, and meat consumption and risk for rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(1):R16.
112. Di Giuseppe D, Crippa A, Orsini N, Wolk A. Fish consumption and risk of rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 30 sept 2014;16(5):446.

113. Hu Y, Costenbader KH, Gao X, Hu FB, Karlson EW, Lu B. Mediterranean diet and incidence of rheumatoid arthritis in women. *Arthritis Care Res.* mai 2015;67(5):597-606.
114. Linos A, Kaklamanis E, Kontomerkos A, Koumantaki Y, Gazi S, Vaiopoulos G, et al. The Effect of Olive Oil and Fish Consumption on Rheumatoid Arthritis - A Case Control Study. *Scand J Rheumatol.* janv 1991;20(6):419-26.
115. Pedersen M, Stripp C, Klarlund M, Olsen SF, Tjønneland AM, Frisch M. Diet and risk of rheumatoid arthritis in a prospective cohort. *J Rheumatol.* juill 2005;32(7):1249-52.
116. Sundström B, Johansson I, Rantapää-Dahlqvist S. Diet and alcohol as risk factors for rheumatoid arthritis: a nested case-control study. *Rheumatol Int.* mars 2015;35(3):533-9.
117. Linos A, Kaklamani VG, Kaklamani E, Koumantaki Y, Giziaki E, Papazoglou S, et al. Dietary factors in relation to rheumatoid arthritis: a role for olive oil and cooked vegetables? *Am J Clin Nutr.* déc 1999;70(6):1077-82.
118. Nguyen Y, Salliot C, Gelot A, Gambaretti J, Mariette X, Boutron-Ruault M-C, et al. Mediterranean Diet and Risk of Rheumatoid Arthritis: Findings From the French E3N-EPIC Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(1):69-77.
119. Linos A, Kaklamani VG, Kaklamani E, Koumantaki Y, Giziaki E, Papazoglou S, et al. Dietary factors in relation to rheumatoid arthritis: a role for olive oil and cooked vegetables? *Am J Clin Nutr.* 1 déc 1999;70(6):1077-82.
120. Pattison DJ, Symmons DPM, Lunt M, Welch A, Luben R, Bingham SA, et al. Dietary risk factors for the development of inflammatory polyarthritis: Evidence for a role of high level of red meat consumption. *Arthritis Rheum.* 2004;50(12):3804-12.
121. Sundström B, Ljung L, Di Giuseppe D. Consumption of Meat and Dairy Products Is Not Associated with the Risk for Rheumatoid Arthritis among Women: A Population-Based Cohort Study. *Nutrients.* 19 nov 2019;11(11).
122. Heliovaara M, Aho K, Knekt P, Impivaara O, Reunanen A, Aromaa A. Coffee consumption, rheumatoid factor, and the risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* août 2000;59(8):631-5.
123. Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Merlino L, Mudano AS, Burma M, et al. Coffee, tea, and caffeine consumption and risk of rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* janv 2002;46(1):83-91.
124. Karlson EW, Mandl LA, Aweh GN, Grodstein F. Coffee consumption and risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(11):3055-60.
125. Lamichhane D, Collins C, Constantinescu F, Walitt B, Pettinger M, Parks C, et al. Coffee and Tea Consumption in Relation to Risk of Rheumatoid Arthritis in the Women's Health Initiative Observational Cohort. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* avr 2019;25(3):127-32.

126. Lee YH, Bae S-C, Song GG. Coffee or tea consumption and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 1 nov 2014;33(11):1575-83.
127. Di Giuseppe D, Alfredsson L, Bottai M, Askling J, Wolk A. Long term alcohol intake and risk of rheumatoid arthritis in women: a population based cohort study. *BMJ*. 10 juill 2012;345(jul10 2):e4230-e4230.
128. Jin Z, Xiang C, Cai Q, Wei X, He J. Alcohol consumption as a preventive factor for developing rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Rheum Dis*. nov 2014;73(11):1962-7.
129. Lu B, Solomon DH, Costenbader KH, Karlson EW. Alcohol consumption and risk of incident rheumatoid arthritis in women: a prospective study. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. août 2014;66(8):1998-2005.
130. Hedström AK, Hössjer O, Klareskog L, Alfredsson L. Interplay between alcohol, smoking and HLA genes in RA aetiology. *RMD Open*. mai 2019;5(1):e000893.
131. Hu Y, Costenbader KH, Gao X, Al-Daabil M, Sparks JA, Solomon DH, et al. Sugar-sweetened soda consumption and risk of developing rheumatoid arthritis in women. *Am J Clin Nutr*. sept 2014;100(3):959-67.
132. Lundberg K, Kinloch A, Fisher BA, Wegner N, Wait R, Charles P, et al. Antibodies to citrullinated alpha-enolase peptide 1 are specific for rheumatoid arthritis and cross-react with bacterial enolase. *Arthritis Rheum*. oct 2008;58(10):3009-19.
133. Holers VM, Demoruelle MK, Kuhn KA, Buckner JH, Robinson WH, Okamoto Y, et al. Rheumatoid arthritis and the mucosal origins hypothesis: protection turns to destruction. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(9):542-57.
134. Seror R, Le Gall-David S, Bonnaure-Mallet M, Schaeffer T, Cantagrel A, Minet J, et al. Association of Anti-*Porphyromonas gingivalis* Antibody Titers With Nonsmoking Status in Early Rheumatoid Arthritis: Results From the Prospective French Cohort of Patients With Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 1 juill 2015;67(7):1729-37.
135. Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen K-A, Lundberg K, et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and α -enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. sept 2010;62(9):2662-72.
136. Tournadre A. Microbiote intestinal et régime alimentaire dans la polyarthrite rhumatoïde. 2017;5.
137. Scher JU, Abramson SB. The microbiome and rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. oct 2011;7(10):569-78.
138. Zhang X, Zhang D, Jia H, Feng Q, Wang D, Liang D, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med*. août 2015;21(8):895-905.

139. Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, Segata N, Ubeda C, Bielski C, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *eLife* [Internet]. 5 nov 2013 [cité 4 juill 2018];2. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3816614/>
140. Maeda Y, Kurakawa T, Umemoto E, Motooka D, Ito Y, Gotoh K, et al. Dysbiosis Contributes to Arthritis Development via Activation of Autoreactive T Cells in the Intestine. *Arthritis Rheumatol.* nov 2016;68(11):2646-61.
141. Masson E. La polyarthrite rhumatoïde : une physiopathologie mieux connue ? [Internet]. EM-Consulte. [cité 8 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1187595/article/la-polyarthrite-rhumatoide -une-physiopathologie-m>
142. Sparks JA, Karlson EW. The Roles of Cigarette Smoking and the Lung in the Transitions Between Phases of Preclinical Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* mars 2016;18(3):15.
143. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren A-K, Nicholas AP, Zendman AJW, Eklund A, et al. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis.* oct 2008;67(10):1488-92.
144. Vassallo R, Luckey D, Behrens M, Madden B, Luthra H, David C, et al. Cellular and humoral immunity in arthritis are profoundly influenced by the interaction between cigarette smoke effects and host HLA-DR and DQ genes. *Clin Immunol Orlando Fla.* juin 2014;152(1-2):25-35.
145. Klareskog L, Padyukov L, Rönnelid J, Alfredsson L. Genes, environment and immunity in the development of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Immunol.* déc 2006;18(6):650-5.
146. Linn-Rasker SP, van der Helm-van Mil AHM, van Gaalen FA, Kloppenburg M, de Vries RRP, le Cessie S, et al. Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Ann Rheum Dis.* mars 2006;65(3):366-71.
147. Källberg H, Ding B, Padyukov L, Bengtsson C, Rönnelid J, Klareskog L, et al. Smoking is a major preventable risk factor for Rheumatoid arthritis Estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis.* mars 2011;70(3):508-11.
148. Karlson EW, Chang S-C, Cui J, Chibnik LB, Fraser PA, De Vivo I, et al. Gene-environment interaction between HLA-DRB1 shared epitope and heavy cigarette smoking in predicting incident rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* janv 2010;69(1):54-60.
149. Lee H-S, Irigoyen P, Kern M, Lee A, Batliwalla F, Khalili H, et al. Interaction between smoking, the shared epitope, and anti-cyclic citrullinated peptide: a mixed picture in three large North American rheumatoid arthritis cohorts. *Arthritis Rheum.* juin 2007;56(6):1745-53.

150. Padyukov L, Silva C, Stolt P, Alfredsson L, Klareskog L. A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* oct 2004;50(10):3085-92.
151. Costenbader KH, Feskanich D, Mandl LA, Karlson EW. Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. *Am J Med.* juin 2006;119(6):503.e1-9.
152. Kochi Y, Thabet MM, Suzuki A, Okada Y, Daha NA, Toes REM, et al. PADI4 polymorphism predisposes male smokers to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1 mars 2011;70(3):512-5.
153. Mahdi H, Fisher BA, Källberg H, Plant D, Malmström V, Rönnelid J, et al. Specific interaction between genotype, smoking and autoimmunity to citrullinated alpha-enolase in the etiology of rheumatoid arthritis. *Nat Genet.* déc 2009;41(12):1319-24.
154. Michou L, Teixeira VH, Pierlot C, Lasbleiz S, Bardin T, Dieudé P, et al. Associations between genetic factors, tobacco smoking and autoantibodies in familial and sporadic rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* avr 2008;67(4):466-70.
155. Salliot C, Dawidowicz K, Lukas C, Guedj M, Paccard C, Benessiano J, et al. PTPN22 R620W genotype-phenotype correlation analysis and gene-environment interaction study in early rheumatoid arthritis: results from the ESPOIR cohort. *Rheumatol Oxf Engl.* oct 2011;50(10):1802-8.
156. Hedström AK, Klareskog L, Alfredsson L. Exposure to passive smoking and rheumatoid arthritis risk: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(7):970-2.
157. Kronzer VL, Crowson CS, Sparks JA, Vassallo R, Davis JM. Investigating Asthma, Allergic Disease, Passive Smoke Exposure, and Risk of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2019;71(8):1217-24.
158. Jaakkola JJK, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy as a determinant of rheumatoid arthritis and other inflammatory polyarthropathies during the first 7 years of life. *Int J Epidemiol.* juin 2005;34(3):664-71.
159. Seror R, Henry J, Gusto G, Aubin H-J, Boutron-Ruault M-C, Mariette X. Passive smoking in childhood increases the risk of developing rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 1 juill 2019;58(7):1154-62.
160. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol.* févr 2002;13(1):3-9.
161. Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr.* déc 2014;17(12):2769-82.
162. Johansson K, Askling J, Alfredsson L, Di Giuseppe D. Mediterranean diet and risk of rheumatoid arthritis: a population-based case-control study. *Arthritis Res Ther*

- [Internet]. 2018 [cité 30 août 2018];20. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6085628/>
163. Clavel-Chapelon F, van Liere MJ, Giubout C, Niravong MY, Goulard H, Le Corre C, et al. E3N, a French cohort study on cancer risk factors. E3N Group. Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. oct 1997;6(5):473-8.
 164. Racine A, Carbonnel F, Chan SSM, Hart AR, Bueno-de-Mesquita HB, Oldenburg B, et al. Dietary Patterns and Risk of Inflammatory Bowel Disease in Europe: Results from the EPIC Study. *Inflamm Bowel Dis*. févr 2016;22(2):345-54.
 165. Fagherazzi G, Gusto G, Balkau B, Boutron-Ruault M-C, Clavel-Chapelon F, Bonnet F. Functional gastrointestinal disorders and incidence of type 2 diabetes: Evidence from the E3N-EPIC cohort study. *Diabetes Metab*. juin 2016;42(3):178-83.
 166. Thiébaud ACM, Bénichou J. Choice of time-scale in Cox's model analysis of epidemiologic cohort data: a simulation study. *Stat Med*. 30 déc 2004;23(24):3803-20.
 167. Kvien TK, Glennås A, Knudsrød OG, Smedstad LM. The validity of self-reported diagnosis of rheumatoid arthritis: results from a population survey followed by clinical examinations. *J Rheumatol*. nov 1996;23(11):1866-71.
 168. Star VL, Scott JC, Sherwin R, Lane N, Nevitt MC, Hochberg MC. Validity of self-reported rheumatoid arthritis in elderly women. *J Rheumatol*. nov 1996;23(11):1862-5.
 169. Ling SM, Fried LP, Garrett E, Hirsch R, Guralnik JM, Hochberg MC. The accuracy of self-report of physician diagnosed rheumatoid arthritis in moderately to severely disabled older women. Women's Health and Aging Collaborative Research Group. *J Rheumatol*. juin 2000;27(6):1390-4.
 170. Barlow JH, Turner AP, Wright CC. Comparison of clinical and self-reported diagnoses for participants on a community-based arthritis self-management programme. *Br J Rheumatol*. sept 1998;37(9):985-7.
 171. Cooper GS, Wither J, McKenzie T, Claudio JO, Bernatsky S, Fortin PR, et al. The prevalence and accuracy of self-reported history of 11 autoimmune diseases. *J Rheumatol*. oct 2008;35(10):2001-4.
 172. Walitt BT, Constantinescu F, Katz JD, Weinstein A, Wang H, Hernandez RK, et al. Validation of self-report of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: The Women's Health Initiative. *J Rheumatol*. 1 mai 2008;35(5):811-8.
 173. Formica MK, McAlindon TE, Lash TL, Demissie S, Rosenberg L. Validity of self-reported rheumatoid arthritis in a large cohort: results from the Black Women's Health Study. *Arthritis Care Res*. févr 2010;62(2):235-41.
 174. Gill TK, Hill CL. The Accuracy of Self-report in Rheumatic Diseases. *J Rheumatol*. 1 août 2017;44(8):1109-11.

175. Videm V, Thomas R, Brown MA, Hoff M. Self-reported Diagnosis of Rheumatoid Arthritis or Ankylosing Spondylitis Has Low Accuracy: Data from the Nord-Trøndelag Health Study. *J Rheumatol.* 1 août 2017;44(8):1134-41.
176. Linauskas A, Overvad K, Berg Johansen M, Stengaard-Pedersen K, de Thurah A. Positive predictive value of first-time rheumatoid arthritis diagnoses and their serological subtypes in the Danish National Patient Registry. *Clin Epidemiol.* nov 2018;10:1709-20.
177. Linauskas A, Overvad K, Symmons D, Johansen MB, Stengaard-Pedersen K, Thurah A de. Body Fat Percentage, Waist Circumference, and Obesity As Risk Factors for Rheumatoid Arthritis: A Danish Cohort Study. *Arthritis Care Res.* 2019;71(6):777-86.
178. Sundstrom B, Johansson I, Rantapaa-Dahlqvist S. Interaction between dietary sodium and smoking increases the risk for rheumatoid arthritis: results from a nested case-control study. *Rheumatology.* 1 mars 2015;54(3):487-93.
179. Fisher BA, Cartwright AJ, Quirke A-M, de Pablo P, Romaguera D, Panico S, et al. Smoking, *Porphyromonas gingivalis* and the immune response to citrullinated autoantigens before the clinical onset of rheumatoid arthritis in a Southern European nested case-control study. *BMC Musculoskelet Disord.* 4 nov 2015;16:331.
180. Muller S, Hider SL, Raza K, Stack RJ, Hayward RA, Mallen CD. An algorithm to identify rheumatoid arthritis in primary care: a Clinical Practice Research Datalink study. *BMJ Open.* 1 déc 2015;5(12):e009309.
181. Singh JA, Holmgren AR, Noorbaloochi S. Accuracy of Veterans Administration databases for a diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 15 déc 2004;51(6):952-7.
182. Karlson Elizabeth W., Mandl Lisa A., Hankinson Susan E., Grodstein Francine. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis?: Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Rheum.* 4 nov 2004;50(11):3458-67.
183. Lahiri M, Luben RN, Morgan C, Bunn DK, Marshall T, Lunt M, et al. Using lifestyle factors to identify individuals at higher risk of inflammatory polyarthritis (results from the European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk and the Norfolk Arthritis Register--the EPIC-2-NOAR Study). *Ann Rheum Dis.* janv 2014;73(1):219-26.
184. Rasooly I, Papageorgiou AC, Badley EM. Comparison of clinical and self reported diagnosis for rheumatology outpatients. *Ann Rheum Dis.* oct 1995;54(10):850-2.
185. Karlson EW, Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Comparison of self-reported diagnosis of connective tissue disease with medical records in female health professionals: the Women's Health Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 15 sept 1999;150(6):652-60.

186. Cerhan JR, Saag KG, Merlino LA, Mikuls TR, Criswell LA. Antioxidant micronutrients and risk of rheumatoid arthritis in a cohort of older women. *Am J Epidemiol*. 15 févr 2003;157(4):345-54.
187. O'Rourke JA, Ravichandran C, Howe YJ, Mullett JE, Keary CJ, Golas SB, et al. Accuracy of self-reported history of autoimmune disease: A pilot study. *PLoS One*. 2019;14(5):e0216526.
188. Nguyen Y, Salliot C, Gusto G, Descamps E, Mariette X, Boutron-Ruault M-C, et al. Improving accuracy of self-reported diagnoses of rheumatoid arthritis in the French prospective E3N-EPIC cohort: a validation study. *BMJ Open*. 16 déc 2019;9(12):e033536.
189. Saraux A, Guillemin F, Fardellone P, Guggenbuhl P, Behier JM, Cantagrel A, et al. Agreement between rheumatologist visit and lay interviewer telephone survey for screening for rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. janv 2004;71(1):44-50.
190. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, Mcshane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 31(3):315-24.
191. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. sept 2010;69(9):1580-8.
192. Karlson EW, Chang S-C, Cui J, Chibnik LB, Fraser PA, De Vivo I, et al. Gene-environment interaction between HLA-DRB1 shared epitope and heavy cigarette smoking in predicting incident rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. janv 2010;69(1):54-60.
193. Linn-Rasker SP, van der Helm-van Mil AHM, van Gaalen FA, Kloppenburg M, de Vries RRP, le Cessie S, et al. Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Ann Rheum Dis*. mars 2006;65(3):366-71.
194. Lee H-S, Irigoyen P, Kern M, Lee A, Batliwalla F, Khalili H, et al. Interaction between smoking, the shared epitope, and anti-cyclic citrullinated peptide: a mixed picture in three large North American rheumatoid arthritis cohorts. *Arthritis Rheum*. juin 2007;56(6):1745-53.
195. Bang S-Y, Lee K-H, Cho S-K, Lee H-S, Lee KW, Bae S-C. Smoking increases rheumatoid arthritis susceptibility in individuals carrying the HLA-DRB1 shared epitope, regardless of rheumatoid factor or anti-cyclic citrullinated peptide antibody status. *Arthritis Rheum*. févr 2010;62(2):369-77.
196. Willemze A, van der Woude D, Ghiddey W, Levarht EWN, Stoeken-Rijsbergen G, Verduyn W, et al. The interaction between HLA shared epitope alleles and smoking and

- its contribution to autoimmunity against several citrullinated antigens. *Arthritis Rheum.* juill 2011;63(7):1823-32.
197. Too CL, Yahya A, Murad S, Dhaliwal JS, Larsson PT, Muhamad NA, et al. Smoking interacts with HLA-DRB1 shared epitope in the development of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis: results from the Malaysian Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis (MyEIRA). *Arthritis Res Ther.* 2012;14(2):R89.
198. Chen H-H, Huang N, Chen Y-M, Chen T-J, Chou P, Lee Y-L, et al. Association between a history of periodontitis and the risk of rheumatoid arthritis: a nationwide, population-based, case-control study. *Ann Rheum Dis.* 1 juill 2013;72(7):1206-11.
199. Potikuri D, Dannana KC, Kanchinadam S, Agrawal S, Kancharla A, Rajasekhar L, et al. Periodontal disease is significantly higher in non-smoking treatment-naive rheumatoid arthritis patients: results from a case-control study. *Ann Rheum Dis.* sept 2012;71(9):1541-4.
200. Scher JU, Ubeda C, Equinda M, Khanin R, Buischi Y, Viale A, et al. Periodontal Disease and the Oral Microbiota in New-Onset Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* oct 2012;64(10):3083-94.
201. Demmer RT, Molitor JA, Jacobs DR, Michalowicz BS. Periodontal Disease, Tooth Loss and Incident Rheumatoid Arthritis: Results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its Epidemiologic Follow-up Study. *J Clin Periodontol.* nov 2011;38(11):998-1006.
202. Seror R, Le Gall-David S, Bonnaure-Mallet M, Schaefferbeke T, Cantagrel A, Minet J, et al. Association of Anti-*Porphyromonas gingivalis* Antibody Titers With Nonsmoking Status in Early Rheumatoid Arthritis: Results From the Prospective French Cohort of Patients With Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 1 juill 2015;67(7):1729-37.
203. Scher JU, Abramson SB. Periodontal disease, *Porphyromonas gingivalis*, and rheumatoid arthritis: what triggers autoimmunity and clinical disease? *Arthritis Res Ther.* 2013;15(5):122.
204. Mikuls TR, Payne JB, Reinhardt RA, Thiele GM, Maziarz E, Cannella AC, et al. Antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Int Immunopharmacol.* janv 2009;9(1):38-42.
205. König MF, Abusleme L, Reinholdt J, Palmer RJ, Teles RP, Sampson K, et al. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med.* 14 déc 2016;8(369):369ra176.
206. Wu X, He B, Liu J, Feng H, Ma Y, Li D, et al. Molecular Insight into Gut Microbiota and Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci [Internet].* 22 mars 2016 [cité 4 juill 2018];17(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4813281/>

207. Vaahтовuo J, Munukka E, Korkeamäki M, Luukkainen R, Toivanen P. Fecal microbiota in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* août 2008;35(8):1500-5.
208. Liu X, Zou Q, Zeng B, Fang Y, Wei H. Analysis of Fecal Lactobacillus Community Structure in Patients with Early Rheumatoid Arthritis. *Curr Microbiol.* 1 août 2013;67(2):170-6.
209. Maeda Y, Kurakawa T, Umemoto E, Motooka D, Ito Y, Gotoh K, et al. Dysbiosis Contributes to Arthritis Development via Activation of Autoreactive T Cells in the Intestine. *Arthritis Rheumatol.* nov 2016;68(11):2646-61.
210. Nielen MMJ, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MHMT, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: A study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum.* 1 févr 2004;50(2):380-6.
211. Spiegel BMR. The burden of IBS: Looking at metrics. *Curr Gastroenterol Rep.* 1 août 2009;11(4):265-9.
212. Major G, Spiller R. Irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease and the microbiome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* févr 2014;21(1):15-21.
213. Simrén M, Barbara G, Flint HJ, Spiegel BMR, Spiller RC, Vanner S, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut.* janv 2013;62(1):159-76.
214. Durbán A, Abellán JJ, Jiménez-Hernández N, Artacho A, Garrigues V, Ortiz V, et al. Instability of the faecal microbiota in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *FEMS Microbiol Ecol.* 1 déc 2013;86(3):581-9.
215. De Palma G, Collins SM, Bercik P. The microbiota-gut-brain axis in functional gastrointestinal disorders. *Gut Microbes.* 1 mai 2014;5(3):419-29.
216. Wang L, Alammari N, Singh R, Nanavati J, Song Y, Chaudhary R, et al. Gut Microbial Dysbiosis in the Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *J Acad Nutr Diet [Internet].* 28 août 2019 [cité 4 oct 2019];0(0). Disponible sur: [https://jandonline.org/article/S2212-2672\(19\)30472-1/abstract](https://jandonline.org/article/S2212-2672(19)30472-1/abstract)
217. Nguyen Y, Mariette X, Salliot C, Gusto G, Boutron-Ruault M-C, Seror R. Chronic diarrhoea and risk of rheumatoid arthritis: findings from the French E3N-EPIC Cohort Study. *Rheumatology.* 1 déc 2020;59(12):3767-75.
218. Jantchou P, Morois S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault M-C, Carbonnel F. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: The E3N prospective study. *Am J Gastroenterol.* oct 2010;105(10):2195-201.
219. van Liere MJ, Lucas F, Clavel F, Slimani N, Villemainot S. Relative validity and reproducibility of a French dietary history questionnaire. *Int J Epidemiol.* 1997;26 Suppl 1:S128-136.

220. Mahamat-Saleh Y, Cervenka I, Al Rahmoun M, Savoye I, Mancini FR, Trichopoulou A, et al. Mediterranean dietary pattern and skin cancer risk: A prospective cohort study in French women. *Am J Clin Nutr.* 1 oct 2019;110(4):993-1002.
221. Cervenka I, Al Rahmoun M, Mahamat-Saleh Y, Savoye I, Boutron-Ruault MC, Fournier A, et al. Postmenopausal hormone use and cutaneous melanoma risk: A French prospective cohort study. *Int J Cancer.* 1 oct 2019;145(7):1754-67.
222. Garcia-Acosta S, Clavel-Chapelon F. [Dealing with missing, abnormal and incoherent data in E3N cohort study]. *Rev Epidemiol Sante Publique.* déc 1999;47(6):515-23.
223. Savin Z, Kivity S, Yonath H, Yehuda S. Smoking and the intestinal microbiome. *Arch Microbiol.* juill 2018;200(5):677-84.
224. Lovell RM, Ford AC. Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* juill 2012;107(7):991-1000.
225. Nguyen Y, Salliot C, Gusto G, Descamps E, Mariette X, Boutron-Ruault M-C, et al. Improving accuracy of self-reported diagnoses of rheumatoid arthritis in the French prospective E3N-EPIC cohort: a validation study. *BMJ Open.* 1 déc 2019;9(12):e033536.
226. Martinez M, Tena A. The Mediterranean diet [Internet]. [cité 26 sept 2018]. Disponible sur: http://www.unesco.org/archives/multimedia/?pg=33&s=films_details&id=1680&vl=Eng&vo=2
227. Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr.* déc 2014;17(12):2769-82.
228. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol.* févr 2002;13(1):3-9.
229. Sparks JA, Costenbader KH. Rheumatoid arthritis in 2017: Protective dietary and hormonal factors brought to light. *Nat Rev Rheumatol.* 11 janv 2018;14:71-2.
230. Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, et al. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ.* 2 déc 1995;311(7018):1457-60.
231. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek Population. *N Engl J Med.* 26 juin 2003;348(26):2599-608.
232. Couto E, Boffetta P, Lagiou P, Ferrari P, Buckland G, Overvad K, et al. Mediterranean dietary pattern and cancer risk in the EPIC cohort. *Br J Cancer.* avr 2011;104(9):1493-9.
233. Lee D-H, Steffes M, Jacobs DR. Positive associations of serum concentration of polychlorinated biphenyls or organochlorine pesticides with self-reported arthritis, especially rheumatoid type, in women. *Environ Health Perspect.* juin 2007;115(6):883-8.

234. Johansson K, Askling J, Alfredsson L, Di Giuseppe D, on behalf of the EIRA study group. Mediterranean diet and risk of rheumatoid arthritis: a population-based case-control study. *Arthritis Res Ther.* 9 août 2018;20(1):175.
235. Forsyth C, Kouvari M, D’Cunha NM, Georgousopoulou EN, Panagiotakos DB, Mellor DD, et al. The effects of the Mediterranean diet on rheumatoid arthritis prevention and treatment: a systematic review of human prospective studies. *Rheumatol Int.* mai 2018;38(5):737-47.
236. Fung TT, Rexrode KM, Mantzoros CS, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Mediterranean diet and incidence of and mortality from coronary heart disease and stroke in women. *Circulation.* 3 mars 2009;119(8):1093-100.
237. Mahamat-Saleh Y, Cervenka I, Al Rahmoun M, Savoye I, Mancini FR, Trichopoulou A, et al. Mediterranean dietary pattern and skin cancer risk: A prospective cohort study in French women. *Am J Clin Nutr.* 5 août 2019;
238. Hu Y, Sparks JA, Malspeis S, Costenbader KH, Hu FB, Karlson EW, et al. Long-term dietary quality and risk of developing rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis.* août 2017;76(8):1357-64.
239. Deschasaux M, Huybrechts I, Julia C, Hercberg S, Egnell M, Srour B, et al. Association between nutritional profiles of foods underlying Nutri-Score front-of-pack labels and mortality: EPIC cohort study in 10 European countries. *BMJ.* 16 2020;370:m3173.
240. Naudin S, Solans Margalef M, Saberi Hosnijeh F, Nieters A, Kyrø C, Tjønneland A, et al. Healthy lifestyle and the risk of lymphoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Int J Cancer.* 15 sept 2020;147(6):1649-56.
241. Naudin S, Viallon V, Hashim D, Freisling H, Jenab M, Weiderpass E, et al. Healthy lifestyle and the risk of pancreatic cancer in the EPIC study. *Eur J Epidemiol.* oct 2020;35(10):975-86.

ANNEXES

Annexe 1. Autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés sur la cohorte E3N

COMMISSION NATIONALE DE L'INFORMATIQUE *et des Libertés*

Le Président de la Commission
Nationale de l'Informatique et
des Libertés

à

Monsieur le Directeur Général
INSERM-U 287
Institut Gustave Roussy
39 rue Camille Desmoulins

LE PRÉSIDENT
N/REF. : JF/SV/VB AT : 88-894

Demande d'avis n° 106.246
A rappeler dans toute correspondance,
notamment en cas de modification ou
de suppression du traitement.

94805 VILLEJUIF CEDEX

A l'attention du Docteur P. CLAVEL

Paris, le 10 octobre 1988

J'ai l'honneur d'accuser réception des compléments de la demande d'avis relative à un traitement automatisé d'informations nominatives, dont la finalité principale est :

Une étude des facteurs de risque du cancer du sein.

Conformément aux dispositions de l'article 15 alinéa 3 de la loi du 6 Janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, l'avis de la CNIL est réputé favorable à compter du 25 septembre 1988.

La Commission a pris acte que :

- vous renonciez à recourir au Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques.
De ce fait, la date de naissance précise n'est donc plus indispensable.
- vous vous engagiez à modifier la lettre d'information et le questionnaire qui seront envoyés aux personnes concernées de façon à insister sur le caractère facultatif de la participation et des réponses aux questionnaires, sur la possibilité d'un libre refus en cours d'étude, sur les modalités de relance en cas de non-réponse.

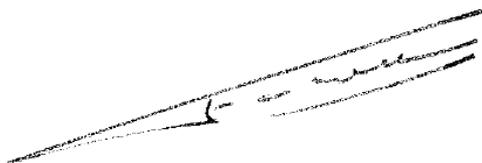
Sur ce point, et ainsi qu'il vous l'a déjà été précisé, il conviendrait d'éviter l'appel téléphonique et la recherche dans les fichiers de la MGEN des demandes de prise en charge de frais médicaux correspondant à une mamographie ou à une coloscopie. En effet, ces renseignements étant couverts par le secret professionnel, seul le consentement libre et éclairé de la patiente serait de nature à délier le médecin détenteur de ces informations de son obligation de secret.

.../...

République Française

COMMISSION NATIONALE DE L'INFORMATIQUE ET DES LIBERTÉS
21, RUE SAINT GUILLAUME 75007 PARIS TÉL. : (1) 45.44.40.65

.2/
En vertu des dispositions de l'article 15 précité, je vous précise que la mise en oeuvre de ce traitement est subordonnée à la publication de l'acte réglementaire portant création de celui-ci. En conséquence, je vous serais obligé de bien vouloir me faire parvenir, lors de sa publication, copie de l'acte réglementaire avec l'indication du document dans lequel cet acte aura été publié.



Jacques FAUVET

Annexe 2. Avis favorable du comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé



ministère
enseignement
supérieur
recherche

DIRECTION GENERALE DE LA RECHERCHE
ET DE L'INNOVATION

Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé

Dossier n° 13.794	
Intitulé de la demande : Alimentation de la cohorte prospective E3N par des données de la MGEN de consommation de soins remboursés.	
Demandeur :	INSERM Monsieur André SYROTA 101, rue de Tolbiac 75654 PARIS Cedex 13
Responsable :	Françoise CLAVEL-CHAPELON Institut Gustave Roussy – INSERM U1018 Nutrition, hormones et santé des femmes 144, rue Edouard Vaillant 94805 VILLEJUIF Cedex
Dossier reçu le :	31 octobre 2013
Dossier examiné le :	12 décembre 2013
<p>Avis du Comité consultatif :</p> <p>Avis favorable</p>	

Fait à Paris, le 18 décembre 2013

Le Président du Comité consultatif
Jean-Louis SERRE

1, rue Descartes – 75231 Paris Cedex 05
<http://www.recherche.gouv.fr>

Annexe 3. Questionnaire de validation spécifique



Si vous le souhaitez, vous pouvez demander à un proche de vous aider à remplir ce questionnaire.

Date de réponse / / 2 0 1

Jour Mois Année

Date de naissance / / 1 9

Jour Mois Année

MERCI DE NE PAS RAYER, DE NE PAS DÉBORDER DES CASES, D'ÉCRIRE AVEC UN STYLO NOIR ET EN MAJUSCULES D'IMPRIMERIE.

Au cours du suivi dans la cohorte E3N, vous avez signalé avoir un rhumatisme inflammatoire de type polyarthrite rhumatoïde ou spondyl(o)arthrite (incluant spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique, SAPHO, arthrite réactionnelle).

Q0. Confirmez-vous avoir un de ces rhumatismes ? Oui Non

Si vous avez répondu « non » (et que vous n'avez pas de rhumatisme inflammatoire) **merci de nous renvoyer tout de même ce questionnaire**

Si vous avez répondu « oui » veuillez répondre aux questions suivantes :

Q1. Quel a été le diagnostic posé pour votre rhumatisme ?

Polyarthrite rhumatoïde

Spondylarthrite/spondyloarthrite axiale et/ou périphérique (anciennement appelée spondylarthrite ankylosante)

Rhumatisme psoriasique

Autre : précisez :

Q2. Le diagnostic a été confirmé par un médecin ? Oui Non

Si oui, le(s)quel(s) : un généraliste un rhumatologue un interniste autre

Q3. Quelle a été la date du diagnostic ? / / / / /

Mois Année

Q4. Quelle a été la date des premiers symptômes ? / / / / /

Mois Année

Q5. Etes-vous en prise en charge à 100% (Affection longue durée ALD) pour cette affection ? Oui Non

Concernant maintenant vos douleurs articulaires :

Q6. Avez-vous en ce moment ou avez-vous déjà eu des douleurs des articulations des membres pendant plus de 2 semaines de suite (mains, poignets, pieds, épaules, coudes, genoux) ? Oui Non

Si oui, répondre aux questions Q7 à Q19

Q7. Avez-vous en ce moment ou avez-vous déjà eu des articulations gonflées ? Oui Non

Q8. Les douleurs aux articulations étaient-elles ou sont-elles symétriques, c'est-à-dire à peu près égales de chaque côté (les deux mains, les deux pieds par exemple) ? Oui Non

Concernant maintenant vos douleurs articulaires : (SUITE)

Q9. Les mains ont-elles été ou sont-elles atteintes ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Q10. Les membres inférieurs (c'est-à-dire l'aîne (l'articulation de la hanche), les genoux, les chevilles ou les pieds) ont-ils été ou sont-ils touchés ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Q11. Plus de 3 articulations ont-elles été touchées ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Q12. Les douleurs ont-elles duré plus de 6 semaines ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Q13. Avez-vous été ou êtes-vous réveillée par ces douleurs ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Q14. Vos articulations ont-elles été ou sont-elles raides le matin ? Si oui pendant combien de minutes en moyenne : <input type="checkbox"/> <30 min <input type="checkbox"/> 30 min à 1h <input type="checkbox"/> >1h	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Q15. Avez-vous ou avez-vous eu des nodules (petites boules sous la peau) aux coudes ou aux mains ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Q16. Vous a-t-on fait un test du facteur rhumatoïde, appelé aussi le test du latex ou réaction de Waler Rose ? Si oui était-il positif ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Q17. Vous a-t-on fait un test des anticorps anti-CCP (aussi appelé anticorps anti-peptides citrullinés ou ACPA) ? Si oui était-il positif ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Q18. Vous a-t-on fait un test des anticorps anti-filagrine ou anti-keratine ? Si oui était-il positif ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Q19. Avez-vous eu des radiographies des mains et poignets et/ou des pieds ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>

Si vous les avez, pouvez-vous nous transmettre une copie des résultats de ces examens biologiques et de vos comptes rendus de radiographies des mains et/ou des pieds.

Concernant maintenant vos douleurs au cou, au dos ou aux fesses :

Q20. Avez-vous en ce moment ou avez-vous déjà eu des douleurs au cou, au dos ou aux fesses pendant plus de 2 semaines de suite ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
--	---

Si oui, répondre aux questions Q21 à Q28

Q21. Vos douleurs ont-elles débuté avant 45 ans ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Q22. Ont-elles débuté petit-à-petit (c'est-à-dire progressivement) ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Q23. Souffrez-vous plus lorsque vous faites un effort ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Q24. Souffrez-vous plus quand vous êtes au repos ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Q25. Ressentez-vous en ce moment ou avez-vous déjà senti une raideur de la colonne vertébrale prédominant le matin ? Si oui, combien de temps en moyenne : <input type="checkbox"/> <30 min <input type="checkbox"/> 30 min à 1h <input type="checkbox"/> >1h	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Q26. Vos douleurs ont-elles duré plus de 3 mois ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>

Concernant maintenant vos douleurs au cou, au dos ou aux fesses : (SUITE)

Q27. Vous a-t-on fait un test du HLA B27 ?

Oui Non
Ne sait pas

Si oui était-il positif ?

Oui Non

Q28. Avez-vous eu des radiographies du dos, du bassin ?

Oui Non

Si vous les avez, pouvez-vous nous transmettre une copie des résultats de cet examen biologique et de vos comptes rendus de radiographies du bassin et du dos.

Concernant maintenant vos autres symptômes :

Vous-même, avez-vous en ce moment ou avez-vous déjà eu :

Q29. du psoriasis ?

Oui Non

Q30. des diarrhées prolongées ?

Oui Non

Si oui, s'agit-il d'une : Maladie de Crohn rectocolite hémorragique

Q31. des douleurs des talons ?

Oui Non

Q32. des douleurs des fesses ?

Oui Non

Q33. une uvéite (œil rouge, très douloureux avec baisse de la vue) ?

Oui Non

Concernant maintenant vos traitements :

Q34. Quels traitements, parmi les suivants, suivez-vous ou avez-vous déjà suivi pour votre maladie ? Merci de cocher les traitements que vous avez déjà reçus

Methotrexate (Novatrex, Imeth, Metoject)	<input type="checkbox"/>
Leflunomide (Arava)	<input type="checkbox"/>
Sulfasalazine (Salazopyrine)	<input type="checkbox"/>
Hydroxychloroquine (Plaquenil)	<input type="checkbox"/>
Azathioprine (Imurel)	<input type="checkbox"/>
Sels d'or, aurothiopropansulfonate (Allochryrine, Auranofin)	<input type="checkbox"/>
Ciclosporine (Néoral)	<input type="checkbox"/>
D-Penicillamine (Trolovol)	<input type="checkbox"/>
Tiopronine (Acadione)	<input type="checkbox"/>
Anakinra (Kineret)	<input type="checkbox"/>
Infliximab (Remicade, Inflectra, Remsima)	<input type="checkbox"/>
Etanercept (Enbrel, Benepali)	<input type="checkbox"/>
Adalimumab (Humira)	<input type="checkbox"/>
Certolizumab (Cimzia)	<input type="checkbox"/>
Golimumab (Simponi)	<input type="checkbox"/>
Abatacept (Orencia)	<input type="checkbox"/>
Tocilizumab (Roactemra)	<input type="checkbox"/>
Rituximab (Mabthera)	<input type="checkbox"/>
Ustekinumab (Stelara)	<input type="checkbox"/>

Concernant maintenant votre famille :

Savez-vous s'il y a dans **votre famille (liens de sang, non d'adoption)** : en dehors de votre cas personnel, des cas de :

	Père	Mère	Frères et sœurs	Oncles et tantes maternels (frères et sœurs de votre mère)	Grands-parents maternels	Oncles et tantes paternels (frères et sœurs de votre père)	Grands-parents paternels	Filles	Fils	
	Cochez si oui		Indiquer le nombre (si vous ne savez pas ou si il n'y a pas de cas ne rien inscrire dans la case correspondante)							
Polyarthrite rhumatoïde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Spondylarthrite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Psoriasis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Uvéite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arthrite réactionnelle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Maladies digestive de Crohn ou de rectocolite hémorragique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Pouvez-vous nous fournir les coordonnées de vos médecins ?

Coordonnées de votre rhumatologue (nom, adresse et téléphone) :

.....

.....

.....

Coordonnées de votre médecin traitant (nom, adresse et téléphone) :

.....

.....

.....

Annexe 4. Article 1 publié dans BMJ Open - Improving accuracy of self-reported diagnoses of rheumatoid arthritis in the French prospective E3N-EPIC cohort: a validation study.

Open access

Original research

BMJ Open Improving accuracy of self-reported diagnoses of rheumatoid arthritis in the French prospective E3N-EPIC cohort: a validation study

Yann Nguyen ^{1,2} Carine Salliot,^{1,3} Gaëlle Gusto,¹ Elise Descamps,² Xavier Mariette,^{2,4} Marie-Christine Boutron-Ruault,^{1,5} Raphaèle Seror^{2,4}

To cite: Nguyen Y, Salliot C, Gusto G, *et al.* Improving accuracy of self-reported diagnoses of rheumatoid arthritis in the French prospective E3N-EPIC cohort: a validation study. *BMJ Open* 2019;**9**:e033536. doi:10.1136/bmjopen-2019-033536

► Prepublication history and additional material for this paper are available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033536>).

M-CB-R and RS are joint senior authors.

Received 09 August 2019
Revised 03 October 2019
Accepted 28 October 2019



© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to
Dr Marie-Christine Boutron-Ruault;
marie-christine.BOUTRON@gustaveroussy.fr

ABSTRACT

Objectives The French E3N-EPIC (*Etude Epidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle générale de l'Education Nationale*-European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) cohort enrolled 98 995 women aged 40 to 65 years at inclusion since 1990 to study the main risk factors for cancer and severe chronic conditions in women. They were prospectively followed with biennially self-administered questionnaires collecting self-reported medical, environmental and lifestyle data. Our objective was to assess the accuracy of self-reported diagnoses of rheumatoid arthritis (RA) and to devise algorithms to improve the ascertainment of RA cases in our cohort.

Design A validation study.

Participants Women who self-reported an inflammatory rheumatic disease (IRD) were asked to provide access to their medical record, and to answer an IRD questionnaire. Medical records were independently reviewed.

Primary and secondary outcome measures Positive predictive values (PPV) of self-reported RA alone, then coupled with the IRD questionnaire, and with a medication reimbursement database were assessed. These algorithms were then applied to the whole cohort to ascertain RA cases.

Results Of the 98 995 participants, 2692 self-reported RA. Medical records were available for a sample of 399 participants, including 305 who self-reported RA. Self-reported RA was accurate only for 42% participants. Combining self-reported diagnoses to answers to a specific IRD questionnaire or to the medication reimbursement database improved the PPV (75.6% and 90.1%, respectively). Using the devised algorithms, we could identify 964 RA cases in our cohort.

Conclusion Accuracy of self-reported RA is poor but adding answers to a specific questionnaire or data from a medication reimbursement database performed satisfactorily to identify RA cases in our cohort. It will subsequently allow investigating many potential risk factors of RA in women.

INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis (RA) is the most common autoimmune inflammatory rheumatic disease (IRD) in adults, and is a major cause of functional alteration and handicap.

Strengths and limitations of this study

- Two algorithms were devised and tested to improve accuracy of self-reported diagnosis of rheumatoid arthritis in a large population-based cohort.
- A large sample of medical records was available and independently reviewed to test the devised algorithm.
- Nearly 1000 cases of rheumatoid arthritis were identified, which will subsequently allow investigating many potential risk factors of rheumatoid arthritis in this cohort.
- The control population was women who self-reported another rheumatic disease and not healthy women.
- The sample of medical records was not provided at random.

RA is a complex multifactorial autoimmune disease in which both genetic and environmental factors interact in the pathogenesis of the disease to trigger autoimmunity.¹

Little is known about environmental factors that may contribute to the disease, except smoking, which has been reproducibly reported as associated with an increased risk of anti-citrullinated protein autoantibody (ACPA)-positive RA, particularly in individuals carrying the HLA-DRB1-shared epitope alleles.²⁻⁶ The role of other environmental factors has been suggested but results were rarely reproducible. Only epidemiological studies, such as case-control studies or cohort studies can appropriately address the question. The main advantage of case-control studies is that cases are easily ascertained, with detailed phenotypes and easy availability of biological data, but their main limits are a retrospective collection of environmental factors, the risk of hindsight and recall bias and a potentially biased control population. Cohort studies offer the advantage of having

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2019-033536 on 16 December 2019. Downloaded from <http://bmjopen.bmj.com/> on March 4, 2021 at AP-HP DPC Medical. Protected by copyright.

a prospective collection of environmental factors before disease onset and a non-biased non-cases population. However, collected information about disease phenotypes is usually limited, and in large population-based cohorts, diagnoses are often self-reported.

The diagnostic accuracy of self-reported RA has been studied in various populations, and varies considerably, between 7% and 96%.^{7–15} One of the evocated reasons is the confusion between RA and other forms of arthritis, mainly osteoarthritis (OA), the prevalence of which being higher than RA in general populations.¹⁶ If the accuracy of self-reported diagnosis is poor, using self-reported RA alone as case definition might create an ascertainment bias, because of the high rate of false-positive cases.

To overcome this lack of accuracy, some studies have used a linkage with national patient registries, primary healthcare records and/or hospital discharge databases usually based on International Classification of Diseases codes.^{17–21} However, such registries are not always available, and these methods can also lack specificity.²² Other studies have ascertained self-reported RA through linkage with a medical record review, or even with clinical examination of all suspected cases.^{23–25} However, in large cohorts, medical record screening is time-consuming, expensive and subject to difficulties in obtaining patients' consents and medical charts.¹² These difficulties underscore the need for increasing accuracy of RA case definition based on self-reported and/or other available information.

Our primary objective was to evaluate the accuracy of self-reported diagnoses of RA in a French population-based cohort and to determine if the use of additional information obtained from a dedicated questionnaire and from a medication reimbursement database could improve their accuracy. A secondary objective was to use the devised algorithms to identify RA cases in this large cohort for subsequent epidemiological studies.

MATERIAL AND METHODS

The E3N-EPIC cohort study

The E3N cohort study (*Etude Epidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle générale de l'Éducation Nationale*) is a French prospective cohort study including 98 995 women living in France and covered by a national health insurance scheme primarily involving teachers.²⁶ This study is also the French component of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). It was initiated in France in 1990 to study the main risk factors for cancer and severe chronic conditions in women. Participants ages were 40 to 65 at inclusion. After the baseline questionnaire (Q1), participants were biennially mailed questionnaires (Q2 to Q12) to update their health-related information and newly diagnosed diseases. The last questionnaire to date (Q12) was sent in 2018, but corresponding data are not yet available. In addition, a drug-reimbursement claims database has been available since 2004 for all cohort women from their medical

insurance records (*Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale* (MGEN)). The average follow-up rate per questionnaire has been 83% and, overall, the total proportion of patients lost to follow-up since 1990 was <3% in 2014. All women gave written informed consent, and approvals were obtained from the French National Commission for Data Protection and Individual Freedom (327346-V14) and the French Advisory Committee on Information Processing in Material Research in the Field of Health (13.794).

Participants

In three follow-up questionnaires (Q9, Q10 and Q11, sent in 2007, 2011 and 2014, respectively), study participants self-reported a diagnosis of IRD (RA and/or spondyloarthritis (SpA)) by answering the following questions: 'Do you have RA?' (yes/no) at Q9, Q10 and Q11, and 'Do you have ankylosing spondylitis' (yes/no) at Q10 and Q11, together with the date of IRD diagnosis. In addition, women were asked at each questionnaire from baseline if they had been hospitalised since the last questionnaire, and if so, they had to specify the reasons for those admissions. All women who self-reported RA or SpA in questionnaires and/or in hospitalisation reasons were eligible to participate in the validation study, those who self-reported SpA serving as a control population.

IRD questionnaire design

A specific IRD questionnaire was designed to ascertain diagnoses of RA and SpA (online supplementary appendix 1). The questionnaire was adapted from a telephone questionnaire designed by Guillemain *et al*, with reference to the signs, symptoms and epidemiological criteria for RA (American College of Rheumatology 1987).^{27 28} In this IRD questionnaire, women had the possibility to confirm or retract their self-reported diagnosis (online supplementary appendix 1, Q0, Q1). We included additional questions: if a physician confirmed the diagnosis (only a general practitioner, a rheumatologist and/or an internist), date of diagnosis, date of first symptoms, presence of ACPA and current and past treatments.

All eligible women were sent this specific IRD questionnaire with an information letter and were asked to send back the questionnaire and their medical chart comprising all relevant medical documents in relation with their rheumatic condition, including medical reports, laboratory findings, hand and foot radiographs and results of rheumatoid factors (RF) and ACPA testing, when available. A first mailing was sent on June 2017, and a reminder was sent in December 2017 to those who did not answer the first one.

RA ascertainment algorithm from IRD questionnaire

Based on data from the IRD questionnaire, a decision algorithm aimed at improving the accuracy of self-reported RA was devised by a consensus of rheumatologists (RS, XM and ED). We considered as RA cases women who confirmed having RA in the IRD specific questionnaire,

and self-reported at least one of the following: (1) RA diagnosis confirmed by a rheumatologist and/or another physician (internal medicine specialist or general practitioner), (2) taking or having taken any of the RA conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) or biological DMARDs (listed in online supplementary appendix 1, Question 34), (3) having positive RF or ACPA or (4) at least four of the seven 1987 American College of Rheumatology (ACR) criteria (listed in online supplementary appendix 1, Questions 8,9,11,14–18).

RA ascertainment algorithm from medication reimbursement database

The MGEN medication reimbursement database included, for all E3N participants, all medications delivered by community-based pharmacies since 2004. Thus, medications only delivered by hospital pharmacies (ie, intravenous infusions), and medications used before 2004 were not available.

Using this medication reimbursement database, we devised a second algorithm: women were considered as RA cases if they self-reported having RA, and had had reimbursements for any conventional synthetic or biological DMARD used in the treatment of RA, including methotrexate, leflunomide, any subcutaneous tumour necrosis factor alpha (TNF- α) inhibitor and subcutaneous abatacept or tocilizumab. Oral steroids, being widely used for other reasons, were not considered specific enough to be included in this definition. This algorithm had been previously used to ascertain RA cases in our cohort.²⁹ All algorithms are reported in detail in online supplementary table 1.

RA cases ascertainment: medical chart review

Medical records were obtained from the IRD questionnaire mailing for a subset of women and included medical reports from hospitalisation and/or from outpatient medical visits, laboratory findings and/or bone X-rays. They were independently reviewed by two trained rheumatologists (YN and RS), blinded to the self-reported diagnoses and confirmed cases or not according to the RA identification algorithm. Classification was based on reviewer's expertise, and not on strict ACR 1987 criteria or ACR/European League against Rheumatism 2010 criteria,^{28 30} and was used as the reference to assess the accuracy of self-reported diagnosis of RA alone and associated with additional information from the specific IRD questionnaire and from the medication reimbursement database. If the provided medical data were enough to confirm a diagnosis, reviewers classified women as RA, or not RA (including alternate diagnoses, such as OA, SpA or other). Disagreements between the two reviewers were resolved by consensus. If diagnosis could not be ascertained by medical chart review, cases were considered as uncertain and were not used to determine the accuracy of the algorithms.

Identification of RA cases in the E3N cohort

Since we expected that the accuracy of self-reported RA diagnoses alone would not be sufficient, we used the devised algorithms to identify RA cases in our cohort (including women who did not provide their medical records). For women who answered the IRD questionnaire, we used the algorithm based on this questionnaire, and for those who self-reported RA in Q9, Q10 and/or Q11 but did not answer the specific IRD questionnaire, were deceased or lost to follow-up, we subsequently used the algorithm based on the medication reimbursement database. Women with available medical record who were identified as RA cases by these algorithms were reassessed as non-cases if their diagnosis was invalidated by medical chart review (false-positive cases).

Statistical analysis

To assess the accuracy of self-reported diagnosis alone, and the two algorithms based on the IRD questionnaire and/or the medication reimbursement database, we used the classification based on medical chart review as the reference standard. Thus, this assessment was performed on the subset of participants with an available medical chart and for whom its review allowed to classify them as case or non-case. The level of agreement between each algorithm and the chart review diagnoses was assessed by the kappa statistic with 95% CIs. Positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV), sensitivity and specificity of each algorithm were calculated.

Finally, a descriptive analysis of demographic characteristics was performed on all women enrolled in the E3N study, on women who self-reported RA, on those who self-reported RA and provided their medical charts, on chart-reviewed confirmed RA and on RA cases identified by combining self-report to the IRD questionnaire and/or the medication reimbursement database. All analyses were carried out using the SAS software, V.9.4 (SAS Institute Inc, Cary, North Carolina, USA).

Patient and public involvement

Patients were involved in this validation study. Our validation study relied on a self-completed patient questionnaire adapted from a previous questionnaire not designed to be sent by mail. We modified the questionnaire for this purpose and added some questions on X-rays, and on ACPA and RF testing. To make sure that the revised questionnaire could be clearly understandable by patients, a patients' association (Association Française des Polyarthrites et rhumatismes inflammatoires chroniques (AFPric)) helped us to review the contents and wording of the questionnaire. The findings from this study will be shared with E3N participants through the next newsletter.

RESULTS

IRD case identification

Among the 98 995 participants, 3230 women self-reported RA and/or SpA and were eligible to participate in the validation study: 2692 self-reported RA, 637 self-reported

Table 1 Baseline characteristics of the study population

N	All women (n=98 995)	Self-reported RA (n=2692)	Self-reported RA with available medical records (n=305)	Confirmed RA after chart review (n=129)	Identified RA with devised algorithms (n=964)
Age at Q1 (years)	49.4 (6.7)	51.1 (6.7)	49.6 (5.6)	48.5 (5.2)	50.2 (6.3)
Year of birth					
<1930	7808 (7.9)	278 (10.3)	13 (4.3)	2 (1.6)	59 (6.1)
(1930–1940)	31 529 (31.9)	1114 (41.4)	112 (36.7)	37 (28.7)	380 (39.4)
(1940–1950)	56 647 (57.2)	1247 (46.3)	177 (58.0)	88 (68.1)	509 (52.8)
≥1950	3011 (3.0)	53 (2.0)	3 (1.0)	2 (1.6)	16 (1.7)
Body mass index at Q1 (kg/m ²)	22.6 (3.2)	23.2 (3.4)	23.0 (2.9)	22.9 (2.9)	23.0 (3.4)
Smoking status					
Not available	945 (1.0)	17 (0.6)	0 (0)	0 (0)	7 (0.7)
Current smoker	14 755 (14.8)	420 (15.6)	40 (13.1)	16 (12.4)	158 (16.4)
Non smoker	53 130 (53.7)	1465 (54.4)	176 (57.7)	75 (58.1)	504 (52.3)
Former smoker	30 165 (30.5)	790 (29.4)	89 (29.2)	38 (29.5)	295 (30.6)
Passive smoking in childhood	12 854 (13.0)	398 (14.8)	48 (15.7)	19 (14.7)	158 (16.4)
Education level					
Not available	4277 (4.3)	136 (5.1)	14 (4.6)	5 (3.9)	55 (5.7)
<High school	16 185 (16.4)	597 (22.2)	61 (19.9)	19 (14.7)	186 (19.3)
Up to 2 years after high school	44 986 (45.4)	1186 (44.1)	131 (43.0)	57 (44.2)	432 (44.8)
≥3 years after high school	33 547 (33.9)	773 (28.6)	99 (32.5)	48 (37.2)	291 (30.2)
Socio-professional category					
Not available	15 800 (16.0)	337 (12.5)	25 (8.2)	11 (8.5)	106 (11.0)
Teacher	62 013 (62.6)	1632 (60.6)	198 (64.9)	86 (66.7)	609 (63.2)
Higher managerial and professional occupations	2499 (2.5)	83 (3.1)	9 (3.0)	3 (2.3)	28 (2.8)
Intermediate occupations	15 340 (15.5)	495 (18.4)	58 (19.0)	27 (20.9)	179 (18.6)
Unemployed	2602 (2.6)	106 (3.9)	10 (3.3)	1 (0.8)	28 (2.8)
Other	741 (0.8)	39 (1.5)	5 (1.6)	1 (0.8)	14 (1.5)
Deprivation index	−0.3 (1.0)	−0.2 (1.0)	−0.1 (1.0)	−0.2 (0.9)	−0.3 (1.1)

Results are presented as n (%) for categorical variables and mean (SD) for continuous variables. RA, rheumatoid arthritis.

SpA and 109 women self-reported both RA and SpA. Demographic characteristics of the whole cohort, and of women who self-reported RA is described in [table 1](#).

RA cases ascertainment: medical chart review

Mailings were sent to 2924 of the eligible women (306 women could not be contacted because of death or withdrawn consent), with a recall letter for those who failed to answer. The specific IRD questionnaire was sent back by 2182 eligible women (74.6%), including 1833 women who self-reported RA (84%). Medical charts were sent by 594 women (20.3%). Among them, 195 (32.8%) could not be classified because of insufficient provided medical data and were therefore excluded from the performance study. Thus, 399 women provided sufficient medical data to ascertain their diagnosis. Among them, 129 (32.3%)

were classified as RA cases, 60 (15.0%) as SpA cases and 210 (52.6%) as having another diagnosis (ie, osteoarthritis or other diagnosis). All 399 women completed the IRD questionnaire and had available medication reimbursement data on the MGEN database. The accuracy of the different diagnosis algorithms has been assessed on this subset of 399 women. Among the 399 women, 305 had self-declared RA. The demographic characteristics of these 305 women are described in [table 1](#).

Determination of accuracy of self-reported diagnosis and validation algorithms

Accuracy of the validation algorithms compared with medical chart review is described in [table 2](#). Of the 305 women who self-reported RA with an available medical chart, only 125 (41%) were confirmed by chart review,

Table 2 Agreement between self-reported rheumatic disease and medical chart review

Self-reported diagnosis	N	Available medical chart, n	Confirmed cases, n	Agreement between self-report and medical chart review, n (%)
RA	2692	305	129	125 (40.9)
RA only	2583	290	129	122 (42.1)
SpA	637	90	60	48 (53.3)
SpA only	528	75	60	42 (56.0)
RA and SpA	109	15	0	0 (0.0)
Total	3230	399		

RA, rheumatoid arthritis; SpA, spondylarthritis.

leading to a PPV and specificity of self-report of 41% and 33%, respectively. Concordance between self-reported RA alone and medical chart review was low (kappa statistic=0.2).

The addition of the IRD questionnaire dramatically improved PPV and specificity (table 3). When combining self-reported RA with the IRD questionnaire algorithm (any of the four definitions), PPV was 72%, sensitivity 94% and specificity 83%, with a kappa statistic of 0.7. The combination associated with the best performances (highest PPV, sensitivity and specificity) was self-reported RA plus use of any specific RA medication; the one with the lowest specificity was self-reported RA plus confirmation by a rheumatologist of another physician. The combinations of self-reported RA with positive RF and/or ACPA or with the ACR criteria were specific but had the lowest sensitivities. Alternate diagnoses for the false-positive cases detected by this algorithm are reported in table 4.

Using medication reimbursement data from the MGEN database also improved PPV and sensitivities of self-report alone (table 3). If women self-reported RA and had at least one reimbursement of any RA specific medication, PPV was 90%, sensitivity 71%, specificity 87% and kappa coefficient 0.7. With this algorithm, 10 women were detected by the medication reimbursement database but did not have RA (false-positive cases, table 4). All of them had received methotrexate. Also, 38 women were not detected by this algorithm but had RA (false-negative): 21 received methotrexate before 2004, thus before the onset of the MGEN reimbursement database, five received intravenous biological DMARDs not available in the database and 27 received treatments which were not specific enough of RA (online supplementary table 2).

Combining self-report to both IRD questionnaire and medication reimbursement database improved PPV (98%) but considerably lowered sensitivity (67%), with no amelioration of the kappa value (table 3).

Identification of RA cases in the E3N cohort

Finally, we used both algorithms to identify RA cases in our cohort. Among the 1833 women who answered the IRD questionnaire and self-declared RA, 904 RA cases (49.3%) were confirmed by the algorithm based on the

IRD questionnaire (self-reported RA and any of the four definitions). Among them we excluded the 47 (5.2%) false-positive cases (based on medical chart review) and 34 (3.8%) RA cases without diagnosis date, thus not allowing to know whether they were incident or prevalent. Finally, 823 (44.9%) RA cases were identified by this algorithm. The second algorithm based on the MGEN reimbursement database was used on the 859 remaining eligible women who self-reported RA but did not answer the questionnaire, and identified 141 (16.4%) RA cases. Overall, 964 RA cases were detected by one of the two algorithms, including 698 incident cases and 266 prevalent cases, during a mean follow-up of 25.2 years (figure 1). In addition, 65.1% of our identified cases have been identified by at least two methods, and 16.4% and 21% have even been validated by three or four methods, respectively (online supplementary table 3). Demographic characteristics of the identified RA cases are shown in table 1.

DISCUSSION

In this large prospective cohort of French adult women, we examined the accuracy of self-reported diagnoses of RA and provided interesting information regarding the way to validate these diagnoses. As expected, in our study, the accuracy of self-reported diagnoses of RA was poor. But, combining self-report to a specific IRD questionnaire providing addition self-reported data and/or to a medication reimbursement database, dramatically improved accuracy of RA diagnoses, with high sensitivity, specificity and PPV. Using these algorithms, we could detect nearly 1000 RA cases in this cohort.

The accuracy of self-reported RA diagnoses has previously been evaluated in other cohorts.^{7-9 12 13 15 23 24} Reliability, sensitivity and specificity of self-reported RA varied widely, depending on how the question was phrased, and on the confirmation method (diagnostic registries, chart review, use of ACR criteria and/or clinical evaluation). When compared with chart review, PPV varies between 7% and 35%.^{8 9 15 24 31} In the Nurses' Health Study,²³ Karlson *et al* only confirmed 7% of the original self-reported RA, by reviewing the medical charts to look if women fulfilled the ACR criteria. In our cohort, self-reported diagnoses



Table 3 Agreement between self-report of RA alone, combined to the IRD questionnaire and to the medication reimbursement database with chart review

	Chart review (reference standard)			Positive predictive value, %	Negative predictive value, %	Sensitivity, %	Specificity, %	Kappa coefficient (95% CI)
	Yes	No	Total					
Self-report of RA								
Yes	125	180	305	41.0	95.7	96.9	33.3	0.22 (0.17 to 0.28)
No	4	90	94					
Total	129	270	399					
Self-report of RA + IRD questionnaire								
<i>1. Confirmation by a rheumatologist or an internal medicine specialist</i>								
Yes	120	43	166	72.3	96.1	93	83	0.71 (0.65 to 0.78)
No	9	224	233					
Total	129	270	399					
<i>2. RA medication</i>								
Yes	118	11	129	91.5	95.9	91.5	95.9	0.87 (0.82 to 0.93)
No	11	259	270					
Total	129	270	399					
<i>3. Positive RF and/or ACPA</i>								
Yes	72	3	75	96.0	82.4	55.8	98.9	0.61 (0.53 to 0.70)
No	57	267	324					
Total	129	270	399					
<i>4. ACR criteria</i>								
Yes	63	7	70	90.0	79.9	48.8	97.4	0.52 (0.43 to 0.61)
No	66	263	329					
Total	129	270	399					
<i>Any of these four definitions</i>								
Yes	121	47	168	72.0	96.5	93.8	82.6	0.71 (0.64 to 0.78)
No	8	223	231					
Total	129	270	399					
Self-report of RA + medication reimbursement database								
Yes	91	10	101	90.1	87.3	70.5	87.3	0.71 (0.63 to 0.78)
No	38	260	298					
Total	129	270	399					
Self-report of RA + IRD questionnaire + medication reimbursement database								
Yes	86	2	88	97.7	86.2	66.7	99.3	0.72 (0.64 to 0.79)
No	43	268	311					
Total	129	270	399					

ACPA, anti-citrullinated protein autoantibody; ACR, American College of Rheumatology; IRD, inflammatory rheumatic disease; RA, rheumatoid arthritis; RF, rheumatoid factors.

of RA were accurate for ~40% of the cases. Comparison with other studies, mainly involving English language questionnaires, might be difficult. Indeed, our higher rate of accurate diagnoses could be partially explained by language differences, RA and osteoarthritis being phonetically close in English, but not in French.

Nevertheless, this accuracy was not sufficient. Thus, to improve the accuracy of RA diagnosis, we used self-reported data from an IRD questionnaire, derived from a validated questionnaire designed to validate RA and SpA

cases by phone interviews in a population of patients of 10 French university hospital rheumatology units.²⁷ We adapted it with the help of a patients' association that reviewed the wording and phrasing to make it clearly understandable to general population subjects, and we added questions about the presence or absence of RF and/or ACPA and on RA medication. Using this questionnaire, self-report of RA combined to a self-reported use of RA medication had the excellent accuracy, with both high sensitivity and specificity. Although very specific,

Table 4 Alternate diagnoses for false-positive cases detected by the algorithms

Alternate diagnosis	
False-positive cases detected by self-report + IRD questionnaire, n=39	Osteoarthritis (n=24)
	Scapulohumeral periarthritis (n=5)
	Polymyalgia rheumatica (n=3)
	Primary Sjögren's syndrome (n=3)
	Systemic lupus erythematosus (n=2)
	Osteoporosis (n=1)
False-positive cases detected by self-report + reimbursement database, n=10	Lumbar sciatic (n=1)
	Psoriatic arthritis (n=7)
	Osteoarthritis associated with inflammatory bowel disease (n=1)

IRD, inflammatory rheumatic disease.

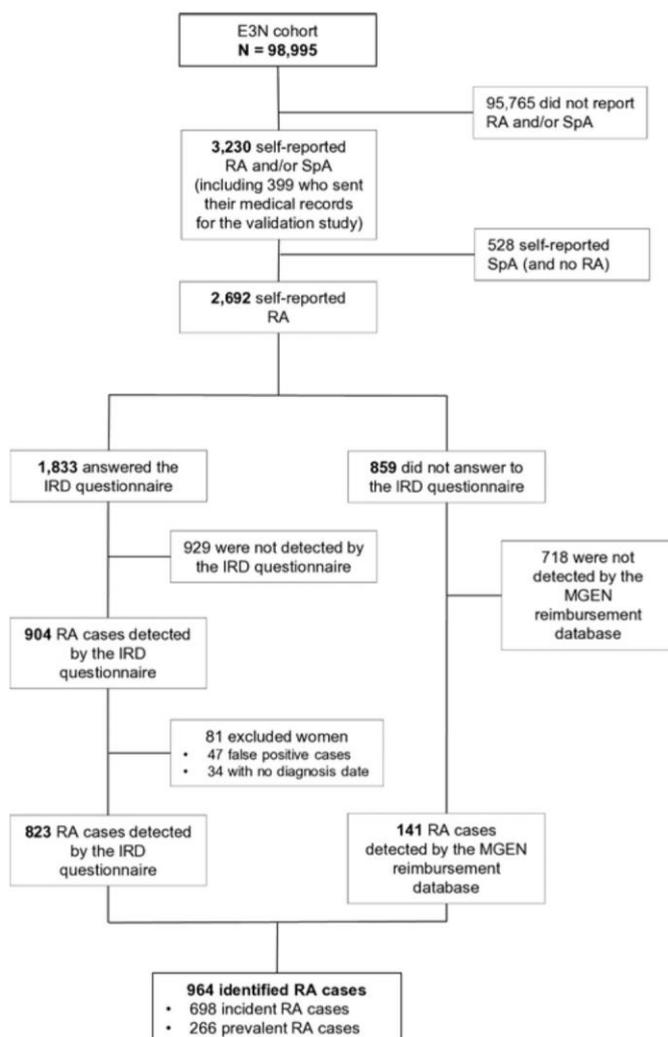


Figure 1 Flow chart of the identification of RA cases in the E3N cohort. E3N, 'Etude Epidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle générale de l'Education Nationale'; IRD, inflammatory rheumatic disease; MGEN, 'Mutuelle Générale de l'Education Nationale'; RA, rheumatoid arthritis; SpA, spondylarthritis.

and useful for further disease phenotyping, a self-report of positive RF and/or ACPA resulted in a low sensitivity and using this definition might miss RA cases. Using the ACR criteria in the IRD questionnaire resulted in a low sensitivity, because those criteria were not designed to be used in self-reported questionnaires, nevertheless they were highly specific. Our results demonstrate that the use of a limited list of items, particularly focusing on specific medications, in a dedicated questionnaire could drastically improve self-report accuracy.

We also assessed the performance of the algorithm using the medication reimbursement database. This method had been used to identify RA cases in the first study on RA in the E3N cohort study.²⁹ As expected, the algorithm has an excellent specificity and PPV, but underestimates the number of RA cases. Indeed, the database included all medications delivered by community-based pharmacies since 2004 and we only considered methotrexate, leflunomide, subcutaneous TNF- α inhibitors and subcutaneous abatacept or tocilizumab; therefore we could not detect RA cases treated before 2004 and no longer treated with those drugs, those only treated by intravenous biologics delivered by hospital pharmacies only, and those with other treatments (eg, hydroxychloroquine). Thus, if an exhaustive medication reimbursement database was available, using this algorithm could probably lead to both high specificities and high sensitivities.

Using both algorithms, we detected nearly 1000 RA cases, mainly incident cases. Since a proper evaluation with the reference standard (ie, medical chart review) was not available for all women, there might be some false-positive RA cases among them. But given the number of methods used to limit their number and their accuracy, this rate might be small.

We acknowledge some limitations to the present study. First, it was not designed to estimate the number of unreported RA cases in our cohort. Our population of non-cases were women who did not self-report RA but self-reported another IRD, which could bias our results. Ideally, we would have analysed medical records from women who did not report any IRD to determine the proportion of cases missed. Thus, reported sensitivities and NPVs should be interpreted with caution. However, our main concern was to avoid false-positive cases that is, to ascertain detected cases, rather than to avoid missing a few cases. Therefore, there may be a few undetected RA cases in the control group, but the number of these cases is likely to be small, and, given the large number of non-cases in our cohort, the risk of bias induced by the false-negative cases is negligible. Also, our validation study relies on an additional questionnaire. Answers to this questionnaire were not obtained for all women, which might have created a response bias. However, such bias was limited by using the medication reimbursement database for women who did not answer to the IRD questionnaire.

Another limitation could be the representativeness of the sample of women who provided their medical

records, sent on a voluntary basis, thus not at random. This could have introduced a selection bias toward more severe disease, inflating the accuracy. However, medical chart review confirmed the diagnosis of RA in only 41% of them, showing that both cases and non-cases provided medical chart. Also, women who provided their medical charts did not differ from other women who self-reported IRD in terms of age or education level, which may limit the bias.

Finally, the algorithms we devised to improve accuracy of self-reported RA diagnoses could prove useful to validate RA diagnoses in other population-based cohorts. However, they could be difficult to transpose from the French care setting to another one; thus, all data potentially available for validation (medication database, national patient registries, primary care records and/or hospital discharge databases) must be considered.

CONCLUSIONS

To conclude, our study highlights the poor accuracy of self-reported RA diagnoses, even among educated women. We demonstrated that this accuracy could be improved using medication reimbursement data and/or other self-reported data from a specific questionnaire. Even if ascertaining RA diagnoses with a complete medical chart review might probably be one of the best option, it appears that obtaining other information, particularly on RA specific treatment, either from the patients themselves or from health insurance databases can be a reasonably good alternative, sparing the difficulties of obtaining complete medical charts, and the time and cost of medical chart review. Even much less sensitive, obtaining confirmation of ACPA or RF positivity from patients was also highly specific, and offer the advantage of giving a key phenotypic characteristic, particularly important when studying RA risk factors. Our results could help other teams that aim at ascertaining RA cases in large epidemiological studies. Also, the validation of almost 1000 RA cases in our cohort will serve as a basis to future epidemiological studies, since the design and the long follow-up of participants of our cohort will be used to investigate many potential RA risk factors.

Author affiliations

¹Centre for Research in Epidemiology and Population Health, (CESP), INSERM U1018, Université Paris-Saclay, Université Paris-Sud, Villejuif, France

²Rheumatology, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpitaux universitaires Paris-Sud – Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France

³Rheumatology, Centre Hospitalier Régional d'Orléans, Orléans, France

⁴Université Paris-Sud, Center for Immunology of Viral Infections and Auto-immune Diseases (IMVA), INSERM U1184, Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France

⁵Gustave Roussy Institute, Villejuif, France

Acknowledgements The authors are indebted to all participants for their continued participation. The authors would like to thank Pascale Gerbouin-Rerolle, Maxime Valdenaire and Roselyn Rima Gomes for their help on data management. They also acknowledge the AFPréc patients' association that helped to review the wording and phrasing of the validation questionnaire, particularly Patricia Preiss and Angélique Hochodé.

Contributors All authors contributed to the manuscript. YN, CS, ED, XM, MCB and RS were responsible for conception and design. YN, GG, MCB and RS were responsible for collection of data and analysis. All authors were responsible for the interpretation of data. YN and RS wrote the first version of the manuscript. All authors critically revised and approved the final version of the manuscript.

Funding The present work was performed using data from the Inserm E3N cohort and support from the MGEN, Gustave Roussy and the Ligue contre le Cancer for setting up and maintaining the cohort. The study was also supported by a state grant ANR-10-COHO-0006 from the Agence Nationale de la Recherche within the Investissement d'Avenir program, and by a research grant from FOREUM Foundation for Research in Rheumatology. In addition, this study was conducted thanks to the help of an unrestricted grant from the Société Française de Rhumatologie.

Competing interests None declared.

Patient consent for publication Not required.

Ethics approval This study was approved by the French authorities ('Comité Consultatif sur le Traitement de l'information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé' and 'Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés'). An informed consent was obtained from all patients.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data availability statement Data are available upon reasonable request.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

ORCID iD

Yann Nguyen <http://orcid.org/0000-0002-0866-3824>

REFERENCES

- Klareskog L, Padyukov L, Rönnelid J, *et al*. Genes, environment and immunity in the development of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Immunol* 2006;18:650–5.
- Karlson EW, Chang S-C, Cui J, *et al*. Gene–environment interaction between *HLA-DRB1* shared epitope and heavy cigarette smoking in predicting incident rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:54–60.
- Linn-Rasker SP, van der Helm-van Mil AHM, van Gaalen FA, *et al*. Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry *HLA-DRB1* shared epitope alleles. *Ann Rheum Dis* 2006;65:366–71.
- Lee H-S, Irigoyen P, Kern M, *et al*. Interaction between smoking, the shared epitope, and anti-cyclic citrullinated peptide: a mixed picture in three large North American rheumatoid arthritis cohorts. *Arthritis Rheum* 2007;56:1745–53.
- Bang S-Y, Lee K-H, Cho S-K, *et al*. Smoking increases rheumatoid arthritis susceptibility in individuals carrying the *HLA-DRB1* shared epitope, regardless of rheumatoid factor or anti-cyclic citrullinated peptide antibody status. *Arthritis Rheum* 2010;62:369–77.
- Willemze A, van der Woude D, Ghidoui W, *et al*. The interaction between *HLA* shared epitope alleles and smoking and its contribution to autoimmunity against several citrullinated antigens. *Arthritis & Rheumatism* 2011;63:1823–32.
- Kvien TK, Glennäs A, Knudsrød OG, *et al*. The validity of self-reported diagnosis of rheumatoid arthritis: results from a population survey followed by clinical examinations. *J Rheumatol* 1996;23:1866–71.
- Star VL, Scott JC, Sherwin R, *et al*. Validity of self-reported rheumatoid arthritis in elderly women. *J Rheumatol* 1996;23:1862–5.
- Ling SM, Fried LP, Garrett E, *et al*. The accuracy of self-report of physician diagnosed rheumatoid arthritis in moderately to severely disabled older women. women's health and aging Collaborative Research Group. *J Rheumatol* 2000;27:1390–4.
- Barlow JH, Turner AP, Wright CC. Comparison of clinical and self-reported diagnoses for participants on a community-based arthritis self-management programme. *Rheumatology* 1998;37:985–7.
- Cooper GS, Wither J, McKenzie T, *et al*. The prevalence and accuracy of self-reported history of 11 autoimmune diseases. *J Rheumatol* 2008;35:2001–4.

- 12 Walitt BT, Constantinescu F, Katz JD, *et al.* Validation of self-report of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: the women's health Initiative. *J Rheumatol* 2008;35:811–8.
- 13 Formica MK, McAlindon TE, Lash TL, *et al.* Validity of self-reported rheumatoid arthritis in a large cohort: results from the black women's health study. *Arthritis Care Res* 2010;62:NA–41.
- 14 Gill TK, Hill CL. The accuracy of self-report in rheumatic diseases. *J Rheumatol* 2017;44:1109–11.
- 15 Videm V, Thomas R, Brown MA, *et al.* Self-Reported diagnosis of rheumatoid arthritis or ankylosing spondylitis has low accuracy: data from the Nord-Trøndelag health study. *J Rheumatol* 2017;44:1134–41.
- 16 O'Rourke JA, Ravichandran C, Howe YJ, *et al.* Accuracy of self-reported history of autoimmune disease: a pilot study. *PLoS One* 2019;14:e0216526.
- 17 Linauskas A, Overvad K, Berg Johansen M, *et al.* Positive predictive value of first-time rheumatoid arthritis diagnoses and their serological subtypes in the Danish national patient registry. *Clin Epidemiol* 2018;10:1709–20.
- 18 Linauskas A, Overvad K, Symmons D, *et al.* Body fat percentage, waist circumference, and obesity as risk factors for rheumatoid arthritis: a Danish cohort study. *Arthritis Care Res* 2019;71:777–86.
- 19 Sundstrom B, Johansson I, Rantapaa-Dahlqvist S. Interaction between dietary sodium and smoking increases the risk for rheumatoid arthritis: results from a nested case-control study. *Rheumatology* 2015;54:487–93.
- 20 Fisher BA, Cartwright AJ, Quirke A-M, *et al.* Smoking, Porphyromonas gingivalis and the immune response to citrullinated autoantigens before the clinical onset of rheumatoid arthritis in a southern European nested case-control study. *BMC Musculoskelet Disord* 2015;16:331.
- 21 Muller S, Hider SL, Raza K, *et al.* An algorithm to identify rheumatoid arthritis in primary care: a clinical practice research Datalink study. *BMJ Open* 2015;5:e009309.
- 22 Singh JA, Holmgren AR, Noorbaloochi S. Accuracy of Veterans administration databases for a diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2004;51:952–7.
- 23 Karlson EW, Mandl LA, Hankinson SE, *et al.* Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? results from the nurses' health study. *Arthritis Rheum* 2004;50:3458–67.
- 24 Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, *et al.* Coffee, tea, and caffeine consumption and risk of rheumatoid arthritis: results from the Iowa women's health study. *Arthritis Rheum* 2002;46:83–91.
- 25 Lahiri M, Luben RN, Morgan C, *et al.* Using lifestyle factors to identify individuals at higher risk of inflammatory polyarthritis (results from the European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk and the Norfolk Arthritis Register--the EPIC-2-NOAR Study). *Ann Rheum Dis* 2014;73:219–26.
- 26 Clavel-Chapelon F, van Liere MJ, Giubout C, *et al.* E3N, a French cohort study on cancer risk factors. E3N group. Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale. *Eur J Cancer Prev* 1997;6:473–8.
- 27 Guillemin F, Saraux A, Fardellone P, *et al.* Detection of cases of inflammatory rheumatic disorders: performance of a telephone questionnaire designed for use by patient interviewers. *Ann Rheum Dis* 2003;62:957–63.
- 28 Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, *et al.* The American rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 1988;31:315–24.
- 29 Seror R, Henry J, Gusto G, *et al.* Passive smoking in childhood increases the risk of developing rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2019;58:1154–62.
- 30 Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, *et al.* Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;2010:1580–8.
- 31 Karlson EW, Sanchez-Guerrero J, Wright EA, *et al.* A connective tissue disease screening questionnaire for population studies. *Ann Epidemiol* 1995;5:297–302.

Annexe 5. Article 2 publié dans Rheumatology - Chronic diarrhoea and risk of rheumatoid arthritis: findings from the French E3N-EPIC Cohort Study.

RHEUMATOLOGY

Rheumatology 2020;59:3767–3775
doi:10.1093/rheumatology/keaa133
Advance Access publication 17 May 2020

Original article

Chronic diarrhoea and risk of rheumatoid arthritis: findings from the French E3N-EPIC Cohort Study

Yann Nguyen ^{1,2}, Xavier Mariette^{3,4}, Carine Salliot^{1,5}, Gaëlle Gusto^{1,6}, Marie-Christine Boutron-Ruault^{1,6,*} and Raphaële Seror^{3,4,*}

Abstract

Objectives. To assess the relationship between gastrointestinal disorders and the risk of further development of RA.

Methods. The Etude Epidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle générale de l'Education Nationale-European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study is a French prospective cohort including 98 995 healthy women since 1990. Participants completed mailed questionnaires on their lifestyles and health-related information. Gastrointestinal disorders were assessed in the third questionnaire (sent in 1993). Hazard ratios and 95% CIs for incident RA were estimated using Cox proportional hazards regression models with age as the time scale. Models were age adjusted, and then additionally adjusted for known risk factors of RA such as smoking, and for potential cofounders.

Results. Among 65 424 women, 530 validated incident RA cases were diagnosed after a mean (s.d.) of 11.7 (5.9) years after study baseline. In comparison with no gastrointestinal disorder, chronic diarrhoea was associated with an increased risk of developing RA during follow-up (hazard ratio = 1.70, 95% CI 1.13, 2.58), independently of dys-thyroidism or dietary habits. The association was stronger among ever-smokers (hazard ratio = 2.21, 95% CI 1.32, 3.70). There was no association between RA risk and constipation or alternating diarrhoea/constipation.

Conclusion. Chronic diarrhoea was associated with an increased risk of subsequent RA development, particularly among ever-smokers. These data fit with the mucosal origin hypothesis of RA, where interaction between intestinal dysbiosis and smoking could occur at an early stage to promote emergence of autoimmunity, followed years later by clinical disease.

Key words: rheumatoid arthritis, epidemiology, E3N, chronic diarrhoea, microbiota

Rheumatology key messages

- Chronic diarrhoea is associated with an increased risk of subsequent RA development, mostly among ever-smokers.
- Intestinal dysbiosis could be involved in RA pathogenesis over a decade before diagnosis.

Introduction

RA is a chronic, systemic, autoimmune disease of complex and multifactorial aetiology [1]. RA preferentially affects women (70% of cases) and is often associated with auto-antibodies (RF and/or ACPA) [1]. Both genetic

factors and environmental agents interact in the pathogenesis by triggering autoimmunity [2].

To date, smoking has been the most investigated RA risk factor, and has been reproducibly associated with ACPA-positive RA, particularly in genetically prone patients carrying the HLA-DRB1-shared epitope

Department, Centre Hospitalier Régional d'Orléans, Orléans and ⁶Gustave Roussy Institute, Villejuif, France

Submitted 21 December 2019; accepted 22 February 2020

Correspondence to: Marie-Christine Boutron-Ruault, Inserm U1018, Health across Generations Team, EMT, Institut Gustave Roussy, 114 rue Edouard Vaillant, 94708 Villejuif, France. E-mail: marie-christine.boutron@gustaveroussy.fr

*Marie-Christine Boutron-Ruault and Raphaële Seror contributed equally to this study.

¹Centre for Research in Epidemiology and Population Health (CESP), INSERM U1018, Université Paris-Saclay, Université Paris-Sud, Villejuif, ²Internal Medicine Department, AP-HP, Nord, Université de Paris, Hôpital Beaujon, Clichy, ³Rheumatology Department, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpitaux universitaires Paris-Sud – Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, ⁴Université Paris-Sud, Center for Immunology of Viral Infections and Auto-immune Diseases (IMVA), INSERM U1184, Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, ⁵Rheumatology

alleles [3–8]. Recently, we found that passive smoking during childhood was also associated with an increased risk of RA [9]. Tobacco induces changes in the conformation of amino acids of alveolar proteins in the lungs by citrullination. The HLA-DRB1-shared epitope binds citrullinated peptides with high affinity, and thus might trigger autoimmunity by inducing ACPA production, which in turn precedes the emergence of RA. Dysbiosis of the oral microbiota has also recently been reported as a potential environmental risk factor for RA. The link between periodontal disease and RA has been suggested by several epidemiological studies [10–13], and some oral bacteria, such as *Porphyromonas gingivalis* or *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, which can induce protein citrullination, have been thought to play a role in RA pathophysiology [14–17]. This association has been also raised in individuals with genetic risk [18, 19].

There is growing evidence supporting the idea that alterations in the gut microbiota could be associated with RA pathophysiology [20]. Several studies have reported an imbalance in the gut microbiota in RA patients compared with healthy individuals [21–24], with a strong positive association between a gut microbiota dominated by *Prevotella copri*, and an immune response anti-*P. copri* and new-onset untreated RA [23, 25]. However, these studies mainly focused on established or recent RA whereas the trigger of autoimmunity is thought to occur many years before the onset of clinical symptoms, as shown by the detection of specific auto-antibodies a median of 4.5 years before symptom onset [26].

Gastrointestinal disorders, including chronic diarrhoea and/or constipation, could have many aetiologies, such as IBDs or irritable bowel syndrome (IBS), the latter being highly prevalent [27]. Nevertheless, the gut microbiota is suspected to play a central role in the pathophysiology of some diseases. Patients with IBS, including diarrhoea-predominant and constipation-predominant IBS, have been found with altered composition of the gut microbiota as compared with healthy controls [28–32]. A recent study also showed an increased abundance of *Prevotella* in diarrhoea-predominant IBS [33]. Thus, these disorders could reflect an alteration of the gut microbiota.

To date, little is known about a potential association between chronic gastrointestinal disorders and the risk of incident RA years or even decades later. Therefore, we investigated this association within a large prospective general population cohort of French women.

Methods

Study population

The E3N-EPIC study

The Etude Epidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle générale de l'Éducation Nationale (E3N) study is a French prospective cohort study including 98 995 healthy French women covered by a national health

insurance plan covering personal of the French Education System and their families [34]. This study is also the French component of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Participants born between 1925 and 1950 were recruited in 1990, and completed biennial mailed questionnaires to update their health-related information, lifestyle characteristics and newly diagnosed diseases. Since 2004, a linkage with the drug-reimbursement claim database has been available from their medical insurance records [Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale (MGEN)]. The average response rate per follow-up questionnaire is 83%, and overall, the total proportion of patients lost to follow-up since 1990 is <3%. All women gave written informed consent at recruitment, and approvals were obtained from the French National Commission for Data Protection and Individual Freedom (327346-V14) and the French Advisory Committee on Information Processing in Material Research in the Field of Health (13.794). This study was approved by the French authorities ('Comité Consultatif sur le Traitement de l'information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé' and 'Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés').

Assessment of RA cases

Identification of RA cases among the cohort has been described previously [35]. Briefly, potential RA cases were first identified through three follow-up questionnaires, where women were asked if they had RA or other inflammatory rheumatic diseases (IRD), or through any follow-up questionnaire if they reported a hospital admission for RA. A specific questionnaire for IRD validation derived from Guillemin *et al.* [36] was sent to all potential cases. RA diagnosis was considered validated if women confirmed having RA in the specific questionnaire and fulfilled any of the following criteria: (i) RA had been confirmed by a physician; (ii) the participant self-reported taking or having taken any DMARDs or biologic therapies considered specific for RA; (iii) the participant self-reported having positive auto-antibodies, such as RF or ACPA; or (iv) at least four of the seven 1987-ACR criteria were met. This algorithm performed satisfactorily with a sensitivity and specificity of 93.8 and 82.6%, respectively [35]. For those who did not answer the specific IRD questionnaire, they were considered validated if they self-reported having RA and had reimbursements of any medication considered to be specific for RA in the MGEN database on medication reimbursements, as used in a previous study [9]. This method had a sensitivity and specificity of 70.5 and 87.3%, respectively [35].

When antibody status was lacking, their rheumatologists or general practitioners were contacted by phone. Cases were considered seropositive if positive for RF and/or ACPA.

Excluded population

For the present study, for both cases and non-cases, women were excluded if they did not send any follow-up questionnaire after baseline or if they did not answer to the third questionnaire (Q3), sent in 1993, that

collected data on gastrointestinal transit, or if the specific information on bowel movements was missing in the questionnaire. They were also excluded if they did not complete any of the three questionnaires that collected data on IRD, if they self-reported IRD other than RA, or if the diagnosis of RA was ruled out after assessment of medical records and/or contacting their physician. RA cases were also excluded if they were prevalent, that is, if they occurred before Q3 and if their date of diagnosis was unavailable. Because treatment of IBDs may involve similar molecules as RA, and is the cause of severe intestinal disorders, women having a confirmed diagnosis of IBD, as validated in previous studies [37], were also excluded.

Assessment of gastrointestinal disorders

Information on gastrointestinal transit was recorded at the third questionnaire (Q3) sent in 1993. Participants had to answer the following question: 'Which of the following best describes your usual gastrointestinal transit: normal, diarrhoea, constipation, alternating diarrhoea/constipation?' Simultaneously, a validated dietary questionnaire was sent, providing detailed information on the person's diet [38].

Statistical analysis

Patients' characteristics at Q3 were presented as means (s.d.) for continuous variables and as *n* (%) for categorical variables. Characteristics were compared across gastrointestinal transit categories with the Chi-squared test for categorical variables, and analysis of variance for continuous variables.

Values were missing in <5% of observations for all adjustment variables and were imputed to the median or to the modal categories in our population for subsequent analyses, which has proven to be satisfactory in the other E3N studies, with a low risk of bias [39–41].

For estimating the risk of RA, Cox multivariable regression models with age as the time scale were used to estimate hazard ratios (HRs) and their 95% CI (Model 1). Time at entry was the woman's age at Q3, and exit time was the age at which each participant was diagnosed with RA, lost to follow-up, died or was censored at the end of the follow-up period, whichever occurred first.

The main exposure variable was usual gastrointestinal transit at Q3 considered in four categories: normal (reference), diarrhoea, constipation and alternating diarrhoea/constipation.

Multivariable models were first adjusted for established RA risk factors including smoking status at Q3 (as non-smoker, current smoker and former smoker) (Model 2). It was then additionally adjusted for potential confounders including passive smoking during childhood (yes or no), educational level (<high school, up to 2-year university studies, >2-year university studies) and BMI (<18.5, 18.5–25, 25–30, >30 kg/m²) (Model 3). Potential interactions between gastrointestinal transit and other

covariates were tested by including interaction terms. Because smoking is a major risk factor for RA, stratified analyses were conducted according to the smoking status (ever- or never-smoker).

To take into account dietary factors as potential confounders for gastrointestinal transit, a first sensitivity analysis was made on the subpopulation of women who completed the dietary questionnaire sent in 1993, simultaneously to gastrointestinal transit evaluation (*N* = 1436 after excluding extreme ratios of energy intake, i.e. 1st and 99th percentiles). The corresponding model (Model 4) was additionally adjusted for consumptions of coffee, tea and decaffeinated coffee (as 0, <1, 1–3 or >3 cups/day, 1 cup = 125 ml), alcohol (0, 0–0.5, 0.5–1, 1–2 or >2 drinks/day), carbohydrates, dietary fibre, vitamin D, fruit, vegetables, cereal products, processed meat and dairy products (all in quartiles of grams per day), physical activity, dysthyroidism (none, hypothyroidism or hyperthyroidism) and Type 2 diabetes at Q3.

To consider the potential delay between autoimmunity triggering and the disease onset, and thus avoiding the risk of reverse causation bias, additional sensitivity analyses excluded all RA cases that occurred <2, 5 and 10 years after baseline, respectively. Models 1, 2 and 3 were fitted on these populations.

All statistical analyses were carried out using SAS software, version 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). All *P*-values were two-tailed and considered statistically significant if *P* < 0.05.

Results

Patients' selection

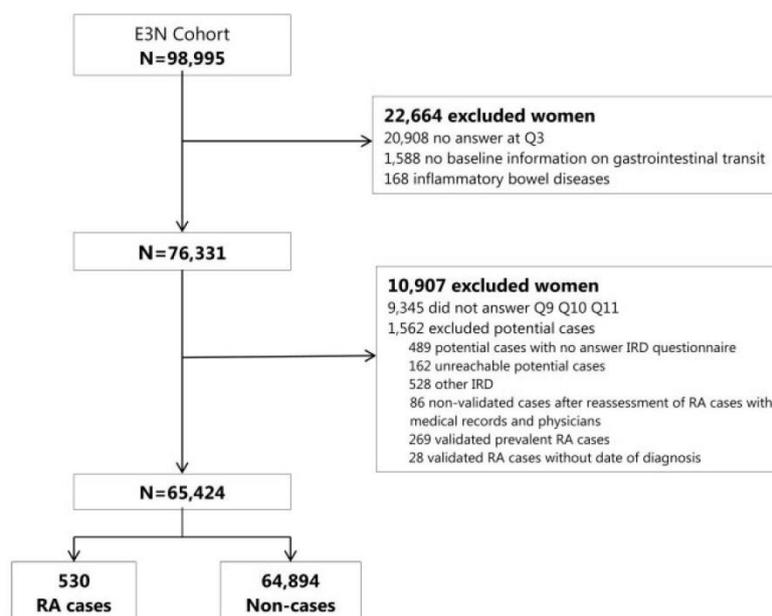
Among the 98 995 women of the cohort, 78 087 answered the third questionnaire (Q3). Among them, we excluded those with missing baseline information on gastrointestinal transit (*N* = 1588), and those with confirmed IBD (*N* = 168). Of the 76 331 study women, we additionally excluded participants who did not complete any of the three questionnaires that collected data on IRD (*N* = 9345), potential cases who did not answer the specific IRD questionnaire and had no information on drug reimbursement (*N* = 651), self-reported IRD other than RA (*N* = 528), participants whose diagnosis of RA was ruled out after assessment of medical records and/or contacting their physician (*N* = 86), prevalent RA cases, that is, which occurred before Q3 was sent (*N* = 269), and RA cases with no date of diagnosis (*N* = 28) (Fig. 1).

Ultimately, the study population included 65 424 women during a total 1 329 562 person-years of follow-up (Fig. 1), and 530 incident RA cases (i.e. 6184 and 1323378 person-years, for cases and non-cases, respectively).

Characteristics of the study population

Mean (s.d.) age at Q3 was 52.6 (6.5) years. Incident RA cases were diagnosed after 11.7 (5.9) years following

Fig. 1 Flow chart



Q3. Mean (s.d.) age at RA diagnosis was 65.2 (8.4) years. Antibody status was known for 180 (34.0%) cases including 162 (30.6%) seropositive RA cases.

Characteristics of the overall study population at Q3, and of the subpopulation of women having completed the dietary questionnaire, are presented in Table 1 according to the gastrointestinal transit status. At Q3, 46 598 (71.2%) women self-declared their usual gastrointestinal transit as normal, 1835 (2.8%) as diarrhoea, 9173 (14.0%) as constipation and 7818 (12.0%) as alternating diarrhoea and constipation.

Gastrointestinal disorders and risk of RA

In the age-adjusted model (Model 1, Table 2), there was a positive association between chronic diarrhoea and the risk of further incident RA compared with normal usual gastrointestinal transit (HR = 1.70, 95% CI 1.13, 2.58). There was no association with chronic constipation or alternating diarrhoea/constipation and RA risk.

Adjustment for active smoking (Model 2) did not substantially modify the association between chronic diarrhoea and RA risk (HR = 1.69, 95% CI 1.12, 2.55). Similarly, after multiple adjustments for potential confounders such as passive smoking in childhood, educational level and BMI (Model 3), chronic diarrhoea remained associated with the risk of RA (multivariable HR = 1.68, 95% CI 1.11, 2.53).

In addition, although there was no statistically significant interaction between gastrointestinal transit and smoking status (P for interaction = 0.35), in models

stratified by smoking status, the association between chronic diarrhoea and the risk of RA was restricted to ever-smokers (HR = 2.21, 95% CI 1.32, 3.70), and not present in never-smokers (HR = 1.15, 95% CI 0.57, 2.33) (Table 3).

In the subpopulation of women who completed the dietary questionnaire, additional adjustment for dietary factors and history of dysthyroidism and of diabetes mellitus did not affect the strength of the association between diarrhoea and RA risk (HR = 1.74, 95% CI 1.13, 2.68) (Model 4).

Similarly, excluding RA cases that were diagnosed in the first 2, 5 and 10 years of follow-up led to similar results, even when adjusting for active smoking (Model 2), with a positive association between chronic diarrhoea and the risk of RA (HR = 1.77, 95% CI 1.13, 2.75; HR = 1.66, 95% CI 1.03, 2.67; and HR = 1.73, 95% CI 1.01, 2.98, respectively) (Table 4).

Finally, when restricting the analyses to the 161 confirmed seropositive cases, the association between chronic diarrhoea and RA risk, although no longer statistically significant because of reduced power, remained of the same magnitude (HR = 1.62, 95% CI 0.76, 3.48 for Model 1).

Discussion

The present study, based on data from a large prospective general population cohort, was the first to report an association between a history of chronic diarrhoea and the risk of RA >10 years later. The association was

TABLE 1 Characteristics of the study population at Q3

Overall population (N = 65 424)	Gastrointestinal status at Q3					P-value
	All (N = 65 424)	Normal (N = 46 598)	Diarrhoea (N = 1835)	Constipation (N = 9173)	Alternating diarrhoea/ constipation (N = 7818)	
Age at Q3, years	52.6 (6.5)	52.5 (6.5)	52.8 (6.5)	52.8 (6.5)	52.5 (6.4)	0.0077
Educational level						<0.0001
Unknown	2603 (4.0)	1833 (3.9)	79 (4.3)	365 (4.0)	326 (4.2)	
< High School	9049 (13.8)	6179 (13.3)	207 (11.3)	1462 (15.9)	1201 (15.4)	
Up to 2 years of university	30 671 (46.9)	21 870 (46.9)	853 (46.5)	4328 (47.2)	3620 (46.2)	
≥3 years of university	23 101 (35.3)	16 716 (35.9)	696 (37.9)	3018 (32.9)	2671 (34.2)	
Smoking status						<0.0001
Unknown	51 (0.1)	22 (0.1)	4 (0.2)	6 (0.1)	15 (0.2)	
Current smoker	8776 (13.4)	6087 (13.1)	277 (15.1)	1237 (13.5)	1175 (15.0)	
Non-smoker	34 940 (53.4)	25 249 (54.2)	906 (49.4)	4880 (53.2)	3905 (50.0)	
Former smoker	21 657 (33.1)	15 236 (32.6)	648 (35.3)	3050 (33.2)	2723 (34.8)	
Passive smoking in childhood	9390 (14.4)	6411 (13.8)	318 (17.3)	1397 (15.2)	1264 (16.2)	<0.0001
BMI at Q3, kg/m ²	22.88 (3.24)	22.93 (3.25)	23.16 (3.88)	22.45 (2.85)	23.07 (3.45)	<0.0001
Thyroid disorder						<0.0001
Unknown	408 (0.6)	48 (0.1)	71 (3.9)	14 (0.2)	275 (3.5)	
Hyperthyroidism	1040 (1.6)	716 (1.5)	35 (1.9)	143 (1.6)	146 (1.9)	
Hypothyroidism	1377 (2.1)	869 (1.9)	48 (2.6)	249 (2.7)	211 (2.7)	
Diabetes at Q3	658 (1.0)	465 (1.0)	33 (1.8)	69 (0.8)	91 (1.2)	0.0002
Physical activity, MET.h/week	44.9 (28.9)	45.6 (29.2)	43.3 (28.5)	43.1 (28.0)	43.2 (27.9)	<0.0001
Subpopulation with dietary questionnaire (N=61 403)	All (N=61 403)	Normal (N=43 933)	Diarrhoea (N=1696)	Constipation (N=8569)	Alternating diarrhoea/ constipation (N=7205)	P-value
Decaffeinated coffee, ml/day	26.6 (109.5)	25.7 (107.0)	26.9 (113.5)	28.9 (112.1)	29.0 (119.6)	0.0021
Coffee, ml/day	290.0 (266.5)	289.8 (263.8)	280.5 (275.4)	290.0 (273.6)	293.7 (272.4)	0.0622
Tee, ml/day	188.3 (280.8)	184.2 (277.6)	197.2 (280.3)	197.1 (291.5)	200.7 (287.0)	<0.0001
Alcohol, ml/day	11.6 (13.8)	11.5 (13.5)	13.7 (17.7)	11.3 (13.5)	12.1 (14.6)	0.0002
Glucids, g/day	235.4 (71.5)	236.1 (71.4)	240.4 (72.8)	228.8 (70.2)	238.1 (72.5)	<0.0001
Proteins, g/day	97.8 (25.0)	97.9 (24.7)	99.4 (26.4)	96.5 (25.1)	98.8 (25.9)	<0.0001
Fibres, g/day	25.0 (7.8)	25.2 (7.8)	25.0 (8.2)	24.5 (7.7)	24.7 (7.8)	<0.0001
Vitamin D, g/day	2.6 (1.2)	2.6 (1.2)	2.6 (1.3)	2.6 (1.2)	2.7 (1.3)	0.0003
Processed meat, g/day	13.6 (14.4)	13.5 (14.3)	14.1 (15.3)	13.1 (14.4)	14.2 (14.7)	<0.0001
Vegetables, g/day	278.4 (134.5)	280.7 (134.4)	263.5 (133.1)	277.6 (135.8)	269.1 (133.6)	<0.0001
Fruits, g/day	255.1 (169.2)	258.9 (169.4)	246.4 (177.6)	249.1 (167.1)	241.4 (167.2)	<0.0001
Cereals, g/day	191.1 (99.1)	192.5 (98.9)	205.5 (105.9)	178.8 (96.4)	194.3 (100.5)	<0.0001
Fish, g/day	28.6 (21.7)	28.6 (21.6)	29.0 (22.6)	28.3 (21.8)	28.9 (22.3)	0.246
Dairy products, g/day	249.7 (194.1)	250.6 (193.1)	234.0 (192.0)	255.6 (200.7)	240.7 (192.6)	<0.0001
Total daily intake, kcal/day	2217.9 (558.5)	2218.8 (554.3)	2268.4 (568.8)	2174.8 (558.6)	2251.3 (578.0)	<0.0001

N (%) and P-value of Chi-squared test for categorical variables. Mean (s.d.) and analysis of variance for continuous variables.

stronger among ever-smokers. Constipation and alternating diarrhoea/constipation were not associated with RA risk, as compared with normal usual transit. All associations were independent of passive smoking, and of dietary habits. Associations remained stable within all studied models, and especially after the exclusion of cases that occurred within 2, 5 or 10 years after the report of the gastrointestinal transit.

To our knowledge, this is the first study assessing the association between chronic diarrhoea and subsequent RA development. Previous studies have suggested alterations in the gut microbiota of RA patients [21–24], but these studies mainly focused on already diagnosed RA patients, sometimes in patients receiving treatment that might impact the microbiota. To our knowledge, only one previous study assessed this alteration before

TABLE 2 HRs for RA by gastrointestinal transit status

Population	Gastrointestinal transit at Q3			
	Normal	Diarrhoea	Constipation	Alternating diarrhoea/constipation
Complete study population (N = 65 424)				
Cases no./person-years, no.	361/948 721	24/36 947	84/185 873	61/158 022
Model 1: HR (95% CI)	1	1.70 (1.13, 2.58)	1.18 (0.93, 1.50)	1.02 (0.78, 1.34)
Model 2: HR (95% CI)	1	1.69 (1.12, 2.55)	1.18 (0.93, 1.50)	1.01 (0.77, 1.33)
Model 3: HR (95% CI)	1	1.68 (1.11, 2.53)	1.18 (0.93, 1.50)	1.00 (0.76, 1.31)
Subpopulation with dietary questionnaire (N=61 403)				
Cases no./person-years, no.	325/895 220	22/34 161	72/173 872	57/145 688
Model 4: HR (95% CI)	1	1.74 (1.13, 2.68)	1.13 (0.87, 1.46)	1.06 (0.80, 1.40)

Model 1: age-adjusted. Model 2: Model 1 + adjustments for smoking status at Q3 (non-smoker, current smoker or former smoker). Model 3: Model 2 + adjustments for passive smoking in childhood, educational level (<high school, up to 2 years of university or ≥3 years university) and BMI (<18.5, 18.5–25, 25–30 or >30 kg/m²). Model 4 (sensitivity analysis): Model 3 + adjustments for physical activity (in quartiles MET.h/week), dysthyroidism at Q3 (no dysthyroidism, hypothyroidism or hyperthyroidism), diabetes at Q3, and consumption of coffee (0, <1, 1–3 or >3 cups/day), tea (0, <1, 1–3 or >3 cups/day), decaffeinated coffee (0, <1, 1–3 or >3 cups/day), alcohol (0, 0–0.5, 0.5–1, 1–2 or >2 drinks/day), carbohydrates, fibres, vitamin D, fruits, vegetables, cereals, processed meat and dairy product (quartiles g/day). HR: hazard ratio.

TABLE 3 HRs for RA by gastrointestinal transit stratified by smoking status

Population	Gastrointestinal transit at Q3			
	Normal	Diarrhoea	Constipation	Alternating diarrhoea/constipation
Whole population (N=65 424)				
Cases no./person-years, no.	361/948 721	24/36 947	84/185 873	61/158 022
Model 1: HR (95% CI)	1	1.70 (1.13, 2.58)	1.18 (0.93, 1.50)	1.02 (0.78, 1.34)
Model 3: HR (95% CI)	1	1.68 (1.11, 2.53)	1.18 (0.93, 1.50)	1.00 (0.76, 1.31)
Never smokers (N=34 948)				
Cases no./person-years, no.	193/513 991	8/18 273	40/98 902	27/79 040
Model 1: HR (95% CI)	1	1.16 (0.57, 2.36)	1.07 (0.76, 1.50)	0.91 (0.61, 1.37)
Model 3: HR (95% CI)	1	1.15 (0.57, 2.33)	1.05 (0.75, 1.48)	0.90 (0.60, 1.34)
Ever-smokers (N=30 476)				
Cases no./person-years, no.	168/434 730	16/18 674	44/86 971	34/78 983
Model 1: HR (95% CI)	1	2.21 (1.32, 3.69)	1.32 (0.95, 1.84)	1.12 (0.78, 1.63)
Model 3: HR (95% CI)	1	2.21 (1.32, 3.70)	1.33 (0.95, 1.86)	1.11 (0.77, 1.61)

Model 1: age-adjusted. Model 3: Model 1 + adjustments for passive smoking in childhood, educational level (<high school, up to 2 years of university or ≥3 years university) and BMI (<18.5, 18.5–25, 25–30 or >30 kg/m²). HR: hazard ratio.

disease onset [42]. In a recent cohort study of first-degree relatives of patients with RA, Alpizar-Rodriguez *et al.* [42] found a *Prevotella* spp. enrichment in individuals in subject in pre-clinical RA stages, who had either developed ACPA or RF and/or symptoms associated with possible RA compared with asymptomatic controls without antibodies. Nevertheless, since the trigger of autoimmunity has been suggested to occur many years before clinical symptoms [26], evaluating gastrointestinal disorders many years before RA onset might still help in apprehending a possible link with gut dysbiosis.

One of the hypotheses is that translocation of some bacteria from the gut microbiota into the systemic circulation could induce systemic inflammation and trigger autoimmunity. The findings that the association was remarkably stable after excluding cases that occurred during the first years after transit assessment is in favour of a long process starting years before disease onset, and against a hypothesis of reverse causation.

Even if the interaction term between smoking status and transit was not statistically significant, the association between chronic diarrhoea and risk of RA was

TABLE 4 Sensitivity analysis by excluding incident RA cases diagnosed 2, 5 and 10 years following Q3

Population	Gastrointestinal transit at Q3			
	Normal	Diarrhoea	Constipation	Alternating diarrhoea/constipation
2 years (N=65 347)				
Incident RA >2 years after Q3 (N=453)				
Cases no./person-years, no.	304/948 377	21/36 909	70/185 769	58/158 002
Model 1: HR (95% CI)	1	1.77 (1.13, 2.75)	1.17 (0.90, 1.51)	1.15 (0.97, 1.52)
Model 2: HR (95% CI)	1	1.74 (1.12, 2.71)	1.17 (1.90, 1.51)	1.14 (0.96, 1.51)
Model 3: HR (95% CI)	1	1.71 (1.10, 2.66)	1.17 (0.90, 1.52)	1.12 (0.85, 1.49)
5 years (N=65 300)				
Incident RA > 5 years after Q3 (N=406)				
Cases no./person-years, no.	277/948 271	18/36 899	61/185 738	50/157 974
Model 1: HR (95% CI)	1	1.66 (1.03, 2.67)	1.12 (0.84, 1.47)	1.09 (0.81, 1.47)
Model 2: HR (95% CI)	1	1.63 (1.01, 2.63)	1.11 (0.84, 1.47)	1.08 (0.80, 1.46)
Model 3: HR (95% CI)	1	1.60 (0.99, 2.57)	1.12 (0.85, 1.47)	1.06 (0.79, 1.43)
10 years (N=65 197)				
Incident RA >10 years after Q3 (N=303)				
Cases no./person-years, no.	205/947 724	14/36 870	47/185 635	37/157 872
Model 1: HR (95% CI)	1	1.73 (1.01, 2.98)	1.16 (0.84, 1.59)	1.10 (0.77, 1.56)
Model 2: HR (95% CI)	1	1.71 (1.00, 2.93)	1.15 (0.93, 1.58)	1.08 (0.76, 1.53)
Model 3: HR (95% CI)	1	1.67 (0.97, 2.87)	1.16 (0.84, 1.60)	1.07 (0.75, 1.52)

Model 1: age-adjusted. Model 2: Model 1 + adjustments for smoking status at Q3 (non-smoker, current smoker or former smoker). Model 3: Model 2 + adjustments for passive smoking in childhood, educational level (< high school, up to 2 years of university or ≥ 3 years university) and BMI (<18.5, 18.5–25, 25–30 or $> 30 \text{ kg/m}^2$).

only found in ever-smokers. This could suggest that RA could develop through several pathways in smokers, either through different triggers and/or through different predisposing genes. Smoking could also induce intestinal dysbiosis involving similar species to those found in RA patients, such as *Prevotella* sp., which could trigger RA development preferentially in ever-smoker women [43]. Alternatively, we can hypothesize a multi-step process where intestinal dysbiosis and smoking would be two independent factors acting sequentially on the same genetic background. Our study was not designed to properly answer this question, and should trigger specifically designed studies to better understand our findings.

We acknowledge some limitations of our work. First, our study population only included women. However, incidence of RA is higher in women than in men, thus providing us with the appropriate population to test the present hypothesis [44].

Self-reporting of intestinal transit is another limitation of the study. Even if women were invited to describe their usual gastrointestinal transit, the duration and the precise cause of those disorders could not be assessed. Moreover, we only had a single assessment of gastrointestinal transit. Nevertheless, we excluded women with known causes of chronic diarrhoea like IBD (that are reported in E3N) and we adjusted for potential cofounders including dysthyroidism, diabetes, smoking and dietary habits such as coffee intake and alcohol consumption. In addition, because of the prospective

design of the study, misclassification of intestinal transit disorder should be non-differential between RA and non-RA groups, and should therefore only affect the association by reducing the study power and the strength of the association. The fact that results were stable when excluding cases that occurred shortly after intestinal transit assessment is also an argument against differential misclassification and reverse causation. Also, we included only women in middle and late adulthood, therefore restricting the study to late-onset RA. Findings might not apply to early onset RA, which deserves further studies in younger age groups.

Finally, only 161 (30.4%) of cases were confirmed as being seropositive RA cases. This is due to an important lack of knowledge of the patients about their serological status (available for only 180 RA cases), despite our attempts to retrieve the antibody status by contacting rheumatologists and general practitioners. Thus, the auto-antibody status of the 350 other women is considered as unknown. Thus, by restricting our analysis to the 161 seropositive cases, the association between chronic diarrhoea and RA was no longer statistically significant, mainly due to a probable lack of power, but was comparable to the one association found in the whole population. Moreover, the present study did not enable us to analyse a potential gene–environment interaction, especially with the HLA-DRB1-shared epitope.

Nevertheless, our study has a number of strengths including the large cohort size, the rather large number of cases and the long follow-up period, which provided

high statistical power to detect associations. Furthermore, although initial RA case identification was based on self-reports, we used complementary methods/sources to robustly validate the diagnoses with good sensitivity, specificity and positive predictive values [35]. Thus, although some residual misclassification may persist, it is likely to concern very few women, and thus to have little impact on the findings.

In conclusion, our study showed for the first time an association between chronic diarrhoea and the risk of further development of incident RA more than 10 years later in a large prospective cohort study. It supports the hypothesis that dysbiosis could be involved in RA pathogenesis years before RA diagnosis. However, the present study was not designed to properly address the impact of the gut dysbiosis on RA risk. The presence of chronic diarrhoea could result in a higher risk of developing RA, especially in families of RA subjects. These results need to be confirmed in other settings, especially in younger and genetically prone subjects.

Acknowledgements

The authors are indebted to all participants for their continued participation. The authors would like to thank Pascale Gerbouin-Rerolle, Maxime Valdenaire and Roselyn-Rima Gomes for their help on study and data management. All authors contributed to the manuscript. Y.N., C.S., X.M., M.-C.B.-R. and R.S. were responsible for conception and design. Y.N., G.G., M.-C.B.-R. and R.S. were responsible for data collection and analysis. All authors were responsible for the interpretation of data. Y.N., M.-C.B.-R. and R.S. wrote the first version of the manuscript. All authors critically revised and approved the final version of the manuscript. Data are available on demand by e-mailing the corresponding author.

Funding: The present work was performed using data from the Inserm E3N cohort and support from the MGEN, Gustave Roussy and the Ligue contre le Cancer for setting up and maintaining the cohort. It was conducted thanks to a research grant from FOREUM Foundation for Research in Rheumatology. The cohort was supported by a state grant ANR-10-COHO-0006 from the Agence Nationale de la Recherche within the Investissement d'Avenir program. In addition, the validation of RA cases in the E3N cohort was conducted thanks to the help of an unrestricted grant from the Société Française de Rhumatologie.

Disclosure statement: The authors have declared no conflicts of interest.

References

- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2011;365:2205–19.
- Klareskog L, Padyukov L, Rönnelid J, Alfredsson L. Genes, environment and immunity in the development of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Immunol* 2006;18:650–5.
- Karlson EW, Chang S-C, Cui J *et al.* Gene-environment interaction between HLA-DRB1 shared epitope and heavy cigarette smoking in predicting incident rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:54–60.
- Linn-Rasker SP, van der Helm-van Mil AHM, van Gaalen FA *et al.* Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Ann Rheum Dis* 2006;65:366–71.
- Lee H-S, Irigoyen P, Kern M *et al.* Interaction between smoking, the shared epitope, and anti-cyclic citrullinated peptide: a mixed picture in three large North American rheumatoid arthritis cohorts. *Arthritis Rheum* 2007;56:1745–53.
- Bang S-Y, Lee K-H, Cho S-K *et al.* Smoking increases rheumatoid arthritis susceptibility in individuals carrying the HLA-DRB1 shared epitope, regardless of rheumatoid factor or anti-cyclic citrullinated peptide antibody status. *Arthritis Rheum* 2010;62:369–77.
- Willemze A, van der Woude D, Ghiddey W *et al.* The interaction between HLA shared epitope alleles and smoking and its contribution to autoimmunity against several citrullinated antigens. *Arthritis Rheum* 2011;63:1823–32.
- Too CL, Yahya A, Murad S *et al.*; MyEIRA study group. Smoking interacts with HLA-DRB1 shared epitope in the development of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis: results from the Malaysian Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis (MyEIRA). *Arthritis Res Ther* 2012;14:R89.
- Seror R, Henry J, Gusto G *et al.* Passive smoking in childhood increases the risk of developing rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:1154–62.
- Chen H-H, Huang N, Chen Y-M *et al.* Association between a history of periodontitis and the risk of rheumatoid arthritis: a nationwide, population-based, case-control study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1206–11.
- Potikuri D, Dannana KC, Kanchinadam S *et al.* Periodontal disease is significantly higher in non-smoking treatment-naive rheumatoid arthritis patients: results from a case-control study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1541–4.
- Scher JU, Ubeda C, Equinda M *et al.* Periodontal disease and the oral microbiota in new-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:3083–94.
- Demmer RT, Molitor JA, Jacobs DR, Michalowicz BS. Periodontal disease, tooth loss and incident rheumatoid arthritis: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its Epidemiologic Follow-up Study. *J Clin Periodontol* 2011;38:998–1006.
- Seror R, Le Gall-David S, Bonnefille M *et al.* Association of anti-*Porphyromonas gingivalis* antibody titers with nonsmoking status in early rheumatoid arthritis: results from the Prospective French Cohort of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:1729–37.

- 15 Scher JU, Abramson SB. Periodontal disease, Porphyromonas gingivalis, and rheumatoid arthritis: what triggers autoimmunity and clinical disease? *Arthritis Res Ther* 2013;15:122.
- 16 Mikuls TR, Payne JB, Reinhardt RA *et al.* Antibody responses to Porphyromonas gingivalis (*P. gingivalis*) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Int Immunopharmacol* 2009;9:38–42.
- 17 König MF, Abusleme L, Reinholdt J *et al.* Aggregatibacter actinomycetemcomitans-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med* 2016;8:369ra176.
- 18 Unriza-Puin S, Bautista-Molano W, Lafaurie GI *et al.* Are obesity, ACPAs and periodontitis conditions that influence the risk of developing rheumatoid arthritis in first-degree relatives? *Clin Rheumatol* 2017;36:799–806.
- 19 Chaparro-Sanabria JA, Bautista-Molano W, Bello-Gualtero JM *et al.* Association of adipokines with rheumatic disease activity indexes and periodontal disease in patients with early rheumatoid arthritis and their first-degree relatives. *Int J Rheum Dis* 2019;22:1990–2000.
- 20 Wu X, He B, Liu J *et al.* Molecular insight into gut microbiota and rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci* 2016;17:431.
- 21 Vaahtovuori J, Munukka E, Korkeamäki M, Luukkainen R, Toivanen P. Fecal microbiota in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:1500–5.
- 22 Liu X, Zou Q, Zeng B, Fang Y, Wei H. Analysis of fecal lactobacillus community structure in patients with early rheumatoid arthritis. *Curr Microbiol* 2013;67:170–6.
- 23 Scher JU, Sczesnak A, Longman RS *et al.* Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *eLife* 2013;2:e01202.
- 24 Zhang X, Zhang D, Jia H *et al.* The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med* 2015;21:895–905.
- 25 Maeda Y, Kurakawa T, Umemoto E *et al.* Dysbiosis contributes to arthritis development via activation of autoreactive T cells in the intestine. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:2646–61.
- 26 Nielen MMJ, van Schaardenburg D, Reesink HW *et al.* Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: A study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004;50:380–6.
- 27 Spiegel B. The burden of IBS: Looking at metrics. *Curr Gastroenterol Rep* 2009;11:265–9.
- 28 Major G, Spiller R. Irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease and the microbiome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014;21:15–21.
- 29 Simrén M, Barbara G, Flint HJ *et al.* Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* 2013;62:159–76.
- 30 Durbán A, Abellán JJ, Jiménez-Hernández N, Artacho A *et al.* Instability of the faecal microbiota in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *FEMS Microbiol Ecol* 2013;86:581–9.
- 31 De Palma G, Collins SM, Bercik P. The microbiota-gut-brain axis in functional gastrointestinal disorders. *Gut Microbes* 2014;5:419–29.
- 32 Wang L, Alammari N, Singh R *et al.* Gut microbial dysbiosis in the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *J Acad Nutr Diet* 2020;120:565–86.
- 33 Wu K-Q, Sun W-J, Li N *et al.* Small intestinal bacterial overgrowth is associated with Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome by increasing mainly *Prevotella* abundance. *Scand J Gastroenterol* 2019;54:1419–25.
- 34 Clavel-Chapelon F, van Liere MJ, Giubout C *et al.* E3N, a French cohort study on cancer risk factors. E3N Group. Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale. *Eur J Cancer Prev* 1997;6:473–8.
- 35 Nguyen Y, Salliot C, Gusto G *et al.* Improving accuracy of self-reported diagnoses of rheumatoid arthritis in the French prospective E3N-EPIC cohort: a validation study. *BMJ Open* 2019;9:e033536.
- 36 Guillemin F, Saraux A, Fardellone P *et al.* Detection of cases of inflammatory rheumatic disorders: performance of a telephone questionnaire designed for use by patient interviewers. *Ann Rheum Dis* 2003;62:957–63.
- 37 Jantchou P, Morois S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault M-C, Carbonnel F. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: the E3N prospective study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2195–201.
- 38 van Liere MJ, Lucas F, Clavel F, Slimani N, Villemain S. Relative validity and reproducibility of a French dietary history questionnaire. *Int J Epidemiol* 1997;26(Suppl 1):S128–36.
- 39 Mahamat-Saleh Y, Cervenka I, Al Rahmoun M *et al.* Mediterranean dietary pattern and skin cancer risk: A prospective cohort study in French women. *Am J Clin Nutr* 2019;110:993–1002.
- 40 Cervenka I, Al Rahmoun M, Mahamat-Saleh Y *et al.* Postmenopausal hormone use and cutaneous melanoma risk: A French prospective cohort study. *Int J Cancer* 2019;145:1754–67.
- 41 Garcia-Acosta S, Clavel-Chapelon F. [Dealing with missing, abnormal and incoherent data in E3N cohort study]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1999;47:515–23.
- 42 Alpizar-Rodriguez D, Lesker TR, Gronow A *et al.* *Prevotella copri* in individuals at risk for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2019;78:590–3.
- 43 Savin Z, Kivity S, Yonath H, Yehuda S. Smoking and the intestinal microbiome. *Arch Microbiol* 2018;200:677–84.
- 44 Lovell RM, Ford AC. Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:991–1000.

Annexe 6. Article 3 publié dans *Arthritis and Rheumatology - Mediterranean Diet and Risk of Rheumatoid Arthritis: Findings From the French E3N-EPIC Cohort Study.*



Arthritis & Rheumatology

Vol. 73, No. 1, January 2021, pp 69–77

DOI 10.1002/art.41487

© 2020, American College of Rheumatology

AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals

Mediterranean Diet and Risk of Rheumatoid Arthritis: Findings From the French E3N-EPIC Cohort Study

Yann Nguyen,¹  Carine Salliot,² Amandine Gelot,³ Juliette Gambaretti,³ Xavier Mariette,⁴ Marie-Christine Boutron-Ruault,³ and Raphaèle Seror⁴ 

Objective. The Mediterranean diet has been reported to be associated with a significant reduction in risk of noncommunicable diseases. We undertook this study to assess the relationship between adherence to the Mediterranean diet and the risk of rheumatoid arthritis (RA), especially in high-risk individuals.

Methods. The E3N-EPIC study (Etude Epidémiologique Auprès des Femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale) is a French prospective cohort study that has included 98,995 women since 1990. Dietary data were collected via a validated food frequency questionnaire in 1993. Adherence to the Mediterranean diet was assessed using a 9-unit dietary score evaluating consumption of vegetables, legumes, cereal products, fish, meat, dairy products, olive oil, and alcohol. Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (95% CIs) for incident RA were estimated using Cox proportional hazards regression models adjusted for age and the main potential confounders, including smoking.

Results. Among 62,629 women, we identified 480 incident cases of RA. In the entire study population, the Mediterranean diet adherence score was not associated with RA risk (HR 0.86 [95% CI 0.67–1.09] for high score versus low score; *P* for trend = 0.09); however, among ever-smokers, a higher score was associated with a decreased risk of RA (HR 0.91 [95% CI 0.84–0.99] for 1-point increase in score; *P* = 0.03). In ever-smokers, the absolute risks of RA in those with high scores and those with low scores were 38.3 and 51.5 per 100,000 person-years, respectively, compared to 35.8 per 100,000 person-years in never-smokers with high Mediterranean diet scores.

Conclusion. Our results suggest that adherence to the Mediterranean diet could reduce the high risk of RA among ever-smoking women. Our results must be confirmed in future research.

INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic autoimmune disease of complex and multifactorial etiology. RA preferentially affects women, who represent 70% of cases, and is often associated with antibodies (rheumatoid factor [RF] and/or anti-citrullinated protein antibodies [ACPAs]). Both environmental and genetic factors are thought to interact in its pathogenesis by triggering autoimmunity (1). To date, only smoking has been reproducibly reported as a risk factor for ACPA-positive RA, particularly in genetically predisposed patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles (2–7).

Prevalence of RA seems to be lower in Southern European countries compared to Northern European countries, following a north-to-south decreasing gradient (8). Environmental and lifestyle factors, including dietary habits, may partially explain this difference.

The Mediterranean diet, widely used in Southern European countries, mainly consists of olive oil, cereals, fresh or dried fruit and vegetables, fish, and a moderate amount of dairy, meat, and wine (9). This diet has been associated with a significant reduction of overall mortality, cardiovascular diseases, and neoplastic diseases (10). However, although the Mediterranean diet is rich in many bioactive components, especially antioxidants and ω-3

Supported by the Agence Nationale de la Recherche within the Investissement d'Avenir program (state grant ANR-10-COHO-0006), the FOREUM Foundation for Research in Rheumatology, and the Société Française de Rhumatologie.

¹Yann Nguyen, MD, MSc: Centre de Recherche en Epidémiologie et Santé des Populations, INSERM U1018, Université Paris-Saclay, Université Paris-Sud, and AP-HP Nord, Hôpital Beaujon, Université de Paris, Paris, France; ²Carine Salliot, MD, MSc: Centre de Recherche en Epidémiologie et Santé des Populations, INSERM U1018, Université Paris-Saclay, Université Paris-Sud, Paris, France, and Centre Hospitalier Régional d'Orléans, Orléans, France; ³Amandine Gelot, MSc, Juliette Gambaretti, MSc, Marie-Christine Boutron-Ruault, MD, PhD: Centre de Recherche en Epidémiologie et Santé des Populations, INSERM U1018, Université Paris-Saclay, Université Paris-

Sud, and Gustave Roussy Institute, Paris, France; ⁴Xavier Mariette, MD, PhD, Raphaèle Seror, MD, PhD: Centre National de Référence pour les Maladies Auto-Immunes Systémiques Rares, AP-HP, Hôpital Bicêtre, Université Paris-Saclay, INSERM UMR1184, Paris, France.

Drs. Boutron-Ruault and Seror contributed equally to this work.

No potential conflicts of interest relevant to this article were reported.

Address correspondence to Marie-Christine Boutron-Ruault, MD, PhD, INSERM U1018, Health Across Generations Team, EMT, Institut Gustave Roussy, 114 Rue du Edouard Vaillant, 94708 Villejuif, France. Email: marie-christine.boutron@gustaveroussy.fr.

Submitted for publication May 13, 2020; accepted in revised form August 6, 2020.

fatty acids, the potential beneficial effect on autoimmune conditions, such as RA, has yet to be comprehensively studied. Some studies have investigated potential benefits on RA activity, but only a few have prospectively investigated a potential beneficial effect on RA occurrence.

Some studies have shown a role of olive oil, cooked vegetable, or fish consumption as protective against RA (11–13), but most of those focused on a single food or nutrient and were case-control studies, thus carrying the risk of recall bias. Moreover, pattern analysis is thought to be the most realistic approach to examine the relationship between diet and the risk of diseases, instead of focusing on individual food groups or nutrients (14). Evaluating an association between food pattern and RA could be used as a rationale for RA prevention strategies involving dietary interventions (15). The objective of this prospective study was to investigate the relationship between a Mediterranean dietary pattern and the risk of incident RA in a large prospective cohort of healthy French women.

SUBJECTS AND METHODS

E3N-EPIC cohort. The E3N-EPIC (Etude Epidémiologique Auprès des Femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale, the French component of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) is a large prospective cohort study conducted in France to investigate environmental factors associated with chronic diseases. It involves 98,995 healthy French women who are covered by a national health insurance primarily involving teachers, born between 1925 and 1950 (16). Participants were recruited in 1990 and completed and returned biennially mailed questionnaires (Q1–Q12) to update their health-related information, lifestyle characteristics, and newly diagnosed diseases. Since 2004, a linkage with a drug reimbursement claim database has been available from their medical insurance records (Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale [MGEN]). The total proportion of patients lost to follow-up since 1990 is <3%, and the average response rate per follow-up questionnaire is 83%. All participants signed an informed consent form at study entry, and approval was obtained from the French National Commission for Data Protection and Individual Freedom (no. 327346-V14) and the French Advisory Committee on Information Processing in Material Research in the Field of Health (no. 13.794).

RA ascertainment. Identification and ascertainment of RA cases have been described previously (17). Briefly, potential RA subjects were first identified through the 2007, 2011, and 2014 follow-up questionnaires (Q9, Q10, and Q11, respectively), in which women were asked if they had RA or other inflammatory rheumatic diseases, or if they self-reported a hospital admission for RA in any follow-up questionnaire. A specific questionnaire for inflammatory rheumatic disease validation derived by Guillemin et al (18) was sent to all potential RA subjects in 2017. Women

were considered RA subjects if they confirmed having RA in this specific questionnaire and fulfilled any of the following criteria: 1) RA was confirmed by a physician; 2) they self-reported receiving or having received any disease-modifying antirheumatic drugs or biologic therapies considered specific to RA (i.e., methotrexate, leflunomide, sulfasalazine, azathioprine, tumor necrosis factor inhibitors, rituximab, tocilizumab, rituximab, abatacept, anakinra); 3) they self-reported being positive for autoantibodies, such as RF or ACPA; or 4) they met the 1987 American College of Rheumatology criteria for RA (19). For those who did not answer the specific inflammatory rheumatic disease questionnaire, we used data from the MGEN database on medication reimbursements to ascertain RA subjects; women were considered RA subjects if they self-reported having RA in Q9, Q10, or Q11 and had received reimbursements for any medication considered specific to RA, as described in a previous study (20).

Study population. For the present study, we excluded subjects without available dietary data and those with extreme values for the ratio of energy intake to energy requirement (1% on both sides). Subjects were also excluded if they did not complete any of the 3 questionnaires that collected data on inflammatory rheumatic diseases, if they self-reported inflammatory rheumatic diseases other than RA, or if an RA diagnosis was ruled out after assessment of medical records (false-positive cases). We also excluded subjects with prevalent RA occurring prior to the dietary questionnaire and RA subjects for whom the data on diagnosis were unavailable. Follow-up began on the date the dietary questionnaire was returned (baseline), and person-time was calculated from baseline until the date of RA diagnosis, the date of the last completed questionnaire, the date of death, or the date of loss to follow-up, whichever occurred first.

Data collection. *Dietary assessment.* The dietary questionnaire was sent between 1993 and 1995 at the same time as the third questionnaire (Q3). It was developed and validated for the purpose of the cohort study (21). The questionnaire included quantitative questions on the intake and frequency of food group consumption with the help of a booklet that included pictures of portion sizes, as well as qualitative questions on food groups. With this questionnaire, the consumption of 208 food items could be assessed. The questionnaire had been previously validated in a dedicated study using 24-hour recalls ($n = 12$) carried out monthly as the referent (21). After 1 year, its reproducibility was shown to be satisfactory (the percentage of subjects categorized in the same or adjacent quintile according to the questionnaire and according to 24-hour recall was on average 76% for food).

Mediterranean diet score calculation. The traditional Mediterranean diet score included 9 components, as follows: 7 components that were positively associated with the score (legumes, vegetables, fruits and nuts, cereal products, fish, olive oil,

and moderate alcohol consumption [5–25 gm/day for women]) and 2 components that were negatively associated (meat and dairy products). However, the score has mostly been used in small cohorts with elderly participants or in the Greek population (22,23). To allow the score to be applied to non-Mediterranean populations, in which intake of olive oil is minimal, a variant of the score has been proposed, in which olive oil consumption was replaced by the ratio of unsaturated acids (the sum of mono-unsaturated and polyunsaturated fatty acids) to saturated fatty acids (24). Values of 0 or 1 were assigned to each of the 9 components, using as cutoff values the sex-specific medians among the participants. Subjects whose consumption of presumed beneficial components (vegetables, legumes, fruits, cereals, fish, unsaturated fat) was below the median consumption were assigned a value of 0, and a value of 1 otherwise. Subjects whose consumption of presumed detrimental components (meat and dairy products) was below the median consumption were assigned a value of 1, and a value of 0 otherwise. A value of 1 was given to women consuming a moderate amount of alcohol (i.e., 5 to 25 gm/day), and a value of 0 otherwise. Thus, the Mediterranean diet score ranged from 0 to 9. It was then further stratified into approximate tertiles to reflect low, medium, or high adherence to the diet (scores of 0–3, 4–5, and 6–9, respectively).

Other factors. Data on demographic characteristics (education level) and passive smoking status in childhood were available at inclusion. Smoking status (nonsmoker, former smoker, current smoker) at baseline were used. Baseline physical

activity was assessed in metabolic equivalents of task (hours/week). Body mass index (BMI; kg/m²) was calculated at baseline. Gastrointestinal disorders (normal transit, diarrhea, constipation, or alternating diarrhea/constipation), which have recently been shown to be associated with the risk of RA (25), were also assessed at baseline.

Statistical analysis. Baseline patient characteristics are presented as the mean \pm SD for continuous variables and the number (percent) of patients for categorical variables. Characteristics were compared across Mediterranean diet score categories using the chi-square test for categorical variables and analysis of variance for continuous variables. Missing variables were imputed to the mode and the median, for categorical and continuous variables, respectively, if they occurred in <5% of subjects; otherwise, a “missing” category was created. Indeed, previous analyses of this very large cohort have demonstrated identical results with modal/mean compared to multiple linear imputation.

To estimate the risk of RA associated with variables of interest, we used Cox multivariable regression models with age as the time scale to estimate hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (95% CIs). Thus, women entered the analysis at their baseline age (left truncation) and exited at their event/censoring age (RA diagnosis, last completed questionnaire, death, or loss to follow-up, whichever occurred first).

First, we assessed associations with each food component of the Mediterranean diet score separately, using tertiles of consumption, with the lowest tertiles as the reference category.

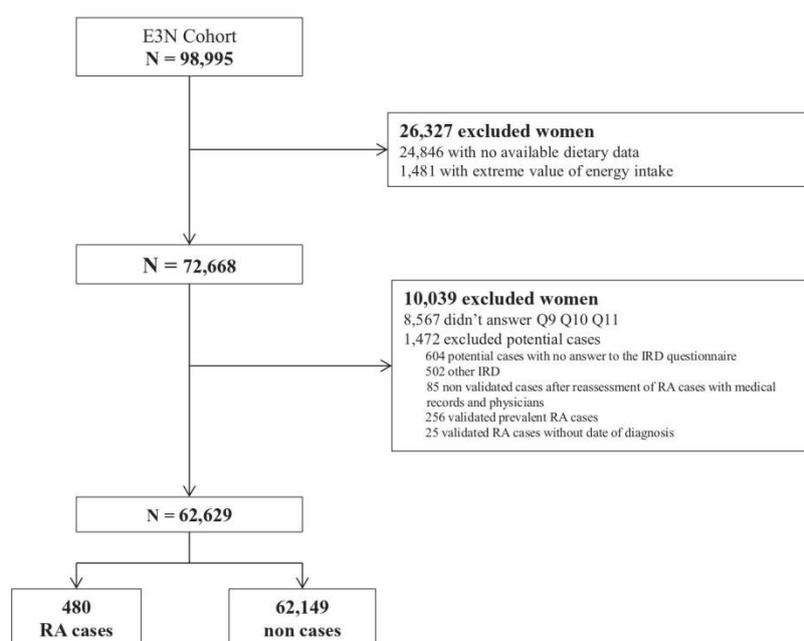


Figure 1. E3N-EPIC (Etude Epidémiologique Au près des Femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale) cohort enrollment. Q9 = 9th questionnaire (2007); IRD = inflammatory rheumatic disease; RA = rheumatoid arthritis.

Tests for linear trend were performed on a semiquantitative variable based on the medians of the tertiles for each food group. For alcohol, we categorized alcohol consumption as low (<5 gm/day), moderate (5–25 gm/day), and high (>25 gm/day) intake.

Next, we investigated the association between the Mediterranean diet score and RA risk using diet adherence score categories (i.e., low [score 0–3], medium [score 4–5], and high [score 6–9]), with the lowest as the reference category. Tests for linear trend were performed using an ordinal variable across the 3 categories. Then, we considered a continuous Mediterranean diet score (1-point increments in score). Model 1 used age as the time scale and was adjusted for energy intake. Model 2 was further adjusted for other potential cofounders (BMI, education level, and physical activity) and known or suspected risk factors for RA (smoking status, passive smoking in childhood, and gastrointestinal transit time).

In order to investigate potential interactions between smoking status, a major risk factor for RA, and the Mediterranean diet score, we first tested an interaction term between the diet score and smoking. We then stratified the analyses according to smoking status (ever-smokers and never-smokers). Finally, we built a model that considered all combinations of the Mediterranean diet adherence score and smoking status. In that model, exposure was categorized as follows: never-smoker

and high adherence score, never-smoker and medium adherence score, never-smoker and low adherence score, ever-smoker and high adherence score, ever-smoker and medium adherence score, and ever-smoker and low adherence score. Model 2 was used to calculate the absolute risks of RA associated with combinations of smoking status and adherence score.

All statistical analyses were carried out using SAS software, version 9.3. *P* values less than 0.05 (2-tailed) were considered significant.

RESULTS

Characteristics of the study population. Among the 98,995 women in the cohort, 72,668 women filled in the dietary questionnaire, and 62,629 met the inclusion criteria, including 480 patients with incident RA (Figure 1). The mean \pm SD age at the time of Q3 (baseline) was 52.5 \pm 6.5 years (Table 1). Patients with incident RA were diagnosed at a mean \pm SD of 11.7 \pm 5.8 years after baseline. The mean \pm SD age at the time of RA diagnosis was 65.2 \pm 8.3 years. Antibody status was known for 165 patients (34.4%), including 153 (31.9%) seropositive RA cases.

Characteristics of the overall study population according to RA status are presented in Table 1. Among the entire study population, 18,308 women (29.2%) had a low Mediterranean

Table 1. Baseline characteristics of the study population*

	All (n = 62,629)	Subjects without RA (n = 62,149)	RA cases (n = 480)	<i>P</i>
Age at Q3, mean \pm SD years	52.5 \pm 6.5	52.5 \pm 6.5	53.5 \pm 6.4	0.0009
BMI at Q3, mean \pm SD kg/m ²	22.9 \pm 3.2	22.9 \pm 3.2	23.3 \pm 3.4	0.008
Occupation category				0.015
Teacher	44,885 (71.7)	44,562 (71.7)	323 (67.3)	
Higher-professional occupations	1,737 (2.8)	1,715 (2.8)	22 (4.6)	
Intermediate occupation	9,940 (15.9)	9,852 (15.9)	88 (18.3)	
Unemployed	1,602 (2.6)	1,589 (2.6)	13 (2.7)	
Other	399 (0.5)	392 (0.5)	7 (1.5)	
Not available	4,066 (6.5)	4,039 (6.5)	27 (5.6)	
Education level				0.047
Less than high school	8,322 (13.3)	8,240 (13.3)	82 (17.1)	
Up to 2-level university	32,032 (51.1)	31,794 (51.2)	238 (49.6)	
3–4-level university	22,275 (35.6)	22,115 (35.5)	160 (33.3)	
Smoking status				0.057
Current smoker	8,269 (13.2)	8,188 (13.2)	81 (16.9)	
Nonsmoker	33,558 (53.6)	33,314 (53.6)	244 (50.8)	
Former smoker	20,802 (33.2)	20,647 (33.2)	155 (32.3)	
Passive smoking in childhood				0.063
No	53,657 (85.7)	53,260 (85.7)	397 (82.7)	
Yes	8,972 (14.3)	8,889 (14.3)	83 (17.3)	
Gastrointestinal transit				0.064
Normal	45,104 (72.0)	44,775 (72.1)	329 (68.5)	
Diarrhea	1,720 (2.8)	1,698 (2.7)	22 (4.6)	
Constipation	8,579 (13.7)	8,507 (13.7)	72 (15.0)	
Alternating diarrhea/constipation	7,226 (11.5)	7,169 (11.5)	57 (11.9)	
Physical activity, mean \pm SD MET hours/week	44.8 \pm 28.7	44.8 \pm 28.7	46.0 \pm 30.1	0.38
Total daily intake, mean \pm SD kcal	2,136.3 \pm 542.4	2,136.3 \pm 542.3	2,132.3 \pm 555.9	0.87

* *P* values were obtained using logistic regression for categorical variables and using Student's *t*-test for continuous variables. Except where indicated otherwise, values are the number (%) of subjects. RA = rheumatoid arthritis; Q3 = third questionnaire (baseline); BMI = body mass index; MET = metabolic equivalent.

Table 3. RA risk according to smoking status and tertile of Mediterranean diet adherence score in the study population*

Mediterranean diet score	Subjects without RA	RA cases	Model 1 HR (95% CI)	Model 2 HR (95% CI)
Total population, no.	62,149	480	–	–
Low (0–3)	18,156 (29.21)	152 (31.67)	Referent	Referent
Medium (4–5)	28,113 (45.23)	211 (43.96)	0.88 (0.72–1.09)	0.89 (0.72–1.10)
High (6–9)	15,880 (25.55)	117 (24.38)	0.85 (0.67–1.09)	0.86 (0.67–1.10)
Per 1-point increase in score	–	–	0.95 (0.90–1.01)	0.96 (0.90–1.01)
Never-smokers, no.	33,314	244	–	–
Low (0–3)	10,078 (30.25)	73 (29.92)	Referent	Referent
Medium (4–5)	14,906 (44.74)	110 (45.08)	0.99 (0.74–1.33)	1.00 (0.74–1.34)
High (6–9)	8,330 (25.00)	61 (25.00)	0.95 (0.67–1.34)	0.96 (0.68–1.36)
Per 1-point increase in score	–	–	0.99 (0.91–1.07)	1.00 (0.92–1.08)
Ever-smokers, no.	28,835	236	–	–
Low (0–3)	8,078 (28.01)	79 (33.47)	Referent	Referent
Medium (4–5)	13,207 (45.80)	101 (42.80)	0.78 (0.58–1.05)	0.78 (0.58–1.05)
High (6–9)	7,550 (26.18)	56 (23.73)	0.75 (0.53–1.06)	0.76 (0.54–1.08)
Per 1-point increase in score	–	–	0.91 (0.84–0.99)†	0.92 (0.85–0.99)‡

* Model 1 adjusted for total daily food intake (except for alcohol) and age. Model 2 adjusted for total daily food intake (except for alcohol), age, body mass index (<18.5 kg/m², 18.5–<25 kg/m², 25–30 kg/m², or ≥30 kg/m²), smoking status (current smoker, nonsmoker, or former smoker), passive smoking in childhood (no or yes), gastrointestinal transit (normal, diarrhea, constipation, or alternating diarrhea/constipation), education level (less than high school, up to 2-level university, or 3–4-level university), and physical activity (quartiles). *P* for trend was not significant in the total population or in the never-smoker or ever-smoker group. Except where indicated otherwise, values are the number (%) of subjects. See Table 2 for definitions.

† *P* = 0.03.

‡ *P* = 0.04.

There was no association among never-smokers (HR 0.99 [95% CI 0.91–1.07] for 1-point increase in score, using model 1; *P* = 0.74).

In addition, when restricting the analyses to the 153 confirmed seropositive subjects, the association between Mediterranean diet score and RA risk among ever-smokers, although no longer statistically significant due to reduced power, remained of the same magnitude (HR 0.76 [95% CI 0.90–1.08] for high

adherence versus low adherence) (see Supplementary Table 1, on the *Arthritis & Rheumatology* website at <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41487/abstract>).

Finally, by combining Mediterranean diet adherence score categories (low, medium, or high) with smoking status (ever-smoker or never-smoker), we observed that ever-smokers with a low diet adherence score were at the highest risk for RA. The absolute risk of RA was lowest in never-smokers with a high score (35.8 per

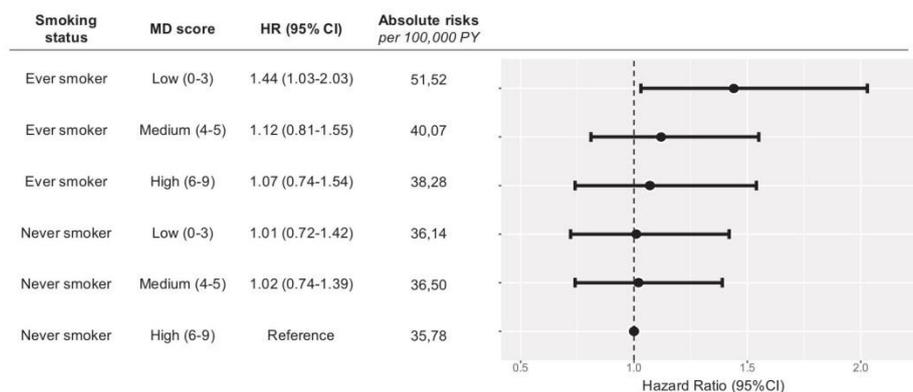


Figure 2. Risk of incident rheumatoid arthritis (RA) according to smoking status and Mediterranean diet (MD) adherence score. Results are expressed as hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (95% CIs). Models were adjusted for total daily food intake (kcal/day; except for alcohol), age (as the time scale), body mass index (<18.5 kg/m², 18.5–<25 kg/m², 25–30 kg/m², or ≥30 kg/m²), gastrointestinal transit (normal, diarrhea, constipation, alternating diarrhea/constipation), education level (less than high school, up to 2-level university, or 3–4-level university), and physical activity (in quartiles). PY = person-years.

100,000 person-years), while it was highest in ever-smokers (51.5 per 100,000 person-years) (Figure 2). In ever-smokers, having a high diet adherence score strongly reduced the risk associated with smoking, with an absolute risk of 38.3 per 100,000 person-years, similar to the risk observed in never-smokers with a similar diet.

DISCUSSION

In this large, population-based prospective cohort study of French women, we observed an inverse association between adherence to the Mediterranean diet and RA risk among ever-smokers but not among never-smokers. The association between diet and risk of RA has been previously studied, but most studies focused on a single food component, such as olive oil, fish consumption, or ω -3 fatty acids (11–13,26). However, interactions between food components and smoking status have already been reported, such as in the Nurses' Health Study (NHS and NHSII), in which ever-smokers with infrequent fish intake had a highly elevated risk of RA (HR 2.59) versus never-smokers with frequent fish intake (P for interaction = 0.039) (26).

To our knowledge, only 3 studies have investigated the association between the Mediterranean diet and RA risk (27–30). The only prospective study of RA, involving 174,638 female nurses from the NHS and NHSII and 913 incident cases, did not demonstrate any overall association between the Mediterranean diet score and the risk of RA (27). However, these researchers used an alternate Mediterranean diet score, which did not include dairy products (31), and their results may only apply to American women whose dietary habits might differ from their European counterparts. Indeed, since the Mediterranean diet score is based on the median consumption within a study population, it highly depends on the location of the assessed population, and results might differ between cohorts with different dietary habits. In a Swedish nested case-control study in the Västerbotten Intervention Program that compared 396 RA cases to 1,886 controls, there was no association between the Mediterranean diet score and RA risk, although the score was associated with a nonsignificant risk reduction among smokers (28).

Finally, a recent case-control study from the Swedish Epidemiological Investigation of RA that included 1,721 incident RA cases and 3,667 controls demonstrated an inverse association between the Mediterranean diet score and RA risk (odds ratio [OR] 0.79 [95% CI 0.65–0.96]) (29). Interestingly, this inverse association was only observed in men and in RF-positive RA patients, but not among women or RF-negative RA patients. The association was also observed in smokers (OR 0.62 [95% CI 0.40–0.95]), which is consistent with the known association between smoking and the risk of RF-positive RA. However, case-control studies are prone to recall and reverse causation bias, as patients with early RA might have changed their dietary habits. Thus, although reported associations were consistent with our findings, there is a need for further prospective studies.

Although the benefits of the Mediterranean diet have been shown to reduce overall mortality, cardiovascular diseases, or cancers (10,23,31,32), its mechanism is not fully understood and might include decreasing inflammation or increasing antioxidant levels (30). In the present study, we found an inverse association between a high adherence to the Mediterranean diet and RA risk only among ever-smoking women but not among nonsmoking women. This could be explained by the differences in RA pathophysiological mechanisms between smokers and nonsmokers (6,33). Increased oxidant effect of smoking might be counterbalanced by the antioxidant effect of the Mediterranean diet. Thus, a strong adherence to this diet could reduce the increased risk of RA associated with smoking.

We acknowledge some limitations to our study. First, our population included only French women. However, as the incidence of RA is higher in women than in men, this was the appropriate population to test our hypothesis. Also, dietary habits were assessed only a single time. Nevertheless, the dietary questionnaire has been shown to have high validity and to be reproducible among a subset of participants (21). In addition, the onset of autoimmunity is a long process, and once triggered may be little modified by small changes in the diet. Here, the mean follow-up duration between administering the questionnaire and RA diagnosis was 11.7 years, which is consistent with the suggested delay between the triggering of autoimmunity and the onset of RA symptoms (34). Modifications in dietary habits may also induce reverse causality bias, because subjects with symptoms may try modifying their diets. We were not able to account for the intensity and duration of smoking in our models. Only 153 subjects (32%) were confirmed to be seropositive for RA. This is due to an important lack of knowledge about the serologic status of the patients (available for only 165 RA subjects), despite our attempts to retrieve antibody status by contacting rheumatologists and general practitioners. Thus, the autoantibody status of the 315 other subjects is unknown. When restraining our analysis to the 153 seropositive subjects, the association between the Mediterranean diet score and RA risk was the same magnitude but was no longer statistically significant because of reduced power. Finally, identification of RA cases relied on self-reported data. However, as previously discussed, we highly improved the accuracy of our case identification by using a specific questionnaire and a medication database, with a positive predictive value of 72% and 90.1%, respectively (17).

In conclusion, the Mediterranean diet could reduce the excess risk of RA in ever-smoking women. Our findings must be confirmed in other prospective cohorts.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are indebted to all participants for their continued participation. We would like to thank Pascale Gerbouin-Rerolle, Maxime Valdeira, and Roselyn Rima Gomes for their help with data management. The present work was performed using data from the INSERM E3N cohort and

support from the MGEN, Gustave Roussy, and the Ligue Contre le Cancer for setting up and maintaining the cohort.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

All authors were involved in drafting the article or revising it critically for important intellectual content, and all authors approved the final version to be published. Dr. Nguyen had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Study conception and design. Nguyen, Salliot, Mariette, Boutron-Ruault, Seror.

Acquisition of data. Nguyen, Gelot, Gambaretti.

Analysis and interpretation of data. Salliot, Gelot, Gambaretti, Mariette, Boutron-Ruault, Seror.

REFERENCES

- Klareskog L, Padyukov L, Rönnelid J, Alfredsson L. Genes, environment and immunity in the development of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Immunol* 2006;18:650–5.
- Karlson EW, Chang SC, Cui J, Chibnik LB, Fraser PA, de Vivo I, et al. Gene–environment interaction between HLA-DRB1 shared epitope and heavy cigarette smoking in predicting incident rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:54–60.
- Linn-Rasker SP, van der Helm-van Mil AH, van Gaalen FA, Kloppenburg M, de Vries RR, le Cessie S, et al. Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Ann Rheum Dis* 2006;65:366–71.
- Lee HS, Irigoyen P, Kern M, Lee A, Batiwalla F, Khalili H, et al. Interaction between smoking, the shared epitope, and anti-cyclic citrullinated peptide: a mixed picture in three large North American rheumatoid arthritis cohorts. *Arthritis Rheum* 2007;56:1745–53.
- Bang SY, Lee KH, Cho SK, Lee HS, Lee KW, Bae SC. Smoking increases rheumatoid arthritis susceptibility in individuals carrying the HLA-DRB1 shared epitope, regardless of rheumatoid factor or anti-cyclic citrullinated peptide antibody status. *Arthritis Rheum* 2010;62:369–77.
- Willemze A, van der Woude D, Ghiddey W, Levarht EW, Stoeken-Rijsbergen G, Verduyn W, et al. The interaction between HLA shared epitope alleles and smoking and its contribution to autoimmunity against several citrullinated antigens. *Arthritis Rheum* 2011;63:1823–32.
- Too CL, Yahya A, Murad S, Dhaliwal JS, Larsson PT, Muhamad NA, et al. Smoking interacts with HLA-DRB1 shared epitope in the development of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis: results from the Malaysian Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis (MyEIRA). *Arthritis Res Ther* 2012;14:R89.
- Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Bihan EL, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1427–30.
- UNESCO. Multimedia video and sound collections: the Mediterranean diet. URL: http://www.unesco.org/archives/multimedia/?pg=33&s=films_details&id=1680&vl=Eng&vo=2.
- Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr* 2014;17:2769–82.
- Linos A, Kaklamani E, Kontomerkos A, Koumantaki Y, Gazi S, Vaiopoulos G, et al. The effect of olive oil and fish consumption on rheumatoid arthritis: a case control study. *Scand J Rheumatol* 1991;20:419–26.
- Linos A, Kaklamani VG, Kaklamani E, Koumantaki Y, Giziaki E, Papazoglou S, et al. Dietary factors in relation to rheumatoid arthritis: a role for olive oil and cooked vegetables? *Am J Clin Nutr* 1999;70:1077–82.
- Shapiro JA, Koepsell TD, Voigt LF, Dugowson CE, Kestin M, Nelson JL. Diet and rheumatoid arthritis in women: a possible protective effect of fish consumption. *Epidemiol Camb Mass* 1996;7:256–63.
- Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:3–9.
- Sparks JA, Costenbader KH. Rheumatoid arthritis in 2017: protective dietary and hormonal factors brought to light [review]. *Nat Rev Rheumatol* 2018;14:71–2.
- Clavel-Chapelon F, van Liere MJ, Giubout C, Niravong MY, Goulard H, Corre CL, et al, on behalf of the E3N Group. E3N, a French cohort study on cancer risk factors: epidemiological study among women from National Education. *Eur J Cancer Prev* 1997;6:473–8.
- Nguyen Y, Salliot C, Gusto G, Descamps E, Mariette X, Boutron-Ruault MC, et al. Improving accuracy of self-reported diagnoses of rheumatoid arthritis in the French prospective E3N-EPIC cohort: a validation study. *BMJ Open* 2019;9:e033536.
- Guillemin F, Saraux A, Fardellone P, Guggenbuhl P, Behier JM, Coste J, et al. Detection of cases of inflammatory rheumatic disorders: performance of a telephone questionnaire designed for use by patient interviewers. *Ann Rheum Dis* 2003;62:957–63.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315–24.
- Seror R, Henry J, Gusto G, Aubin HJ, Boutron-Ruault MC, Mariette X. Passive smoking in childhood increases the risk of developing rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:1154–62.
- Van Liere MJ, Lucas F, Clavel F, Slimani N, Villemainot S. Relative validity and reproducibility of a French dietary history questionnaire. *Int J Epidemiol* 1997;26 Suppl 1:S128–36.
- Trichopoulos A, Kouris-Blazos A, Wahlgvist ML, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, et al. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ* 1995;311:1457–60.
- Trichopoulos A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003;348:2599–608.
- Couto E, Boffetta P, Lagiou P, Ferrari P, Buckland G, Overvad K, et al. Mediterranean dietary pattern and cancer risk in the EPIC cohort. *Br J Cancer* 2011;104:1493–9.
- Nguyen Y, Mariette X, Salliot C, Gusto G, Boutron-Ruault MC, Seror R. Chronic diarrhoea and risk of rheumatoid arthritis: findings from the French E3N-EPIC Cohort Study. *Rheumatology (Oxford)* 2020. E-pub ahead of print.
- Sparks JA, O'Reilly ÉJ, Barbhuiya M, Tedeschi SK, Malspeis S, Lu B, et al. Association of fish intake and smoking with risk of rheumatoid arthritis and age of onset: a prospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord* 2019;20:2.
- Hu Y, Costenbader KH, Gao X, Hu FB, Karlson EW, Lu B. Mediterranean diet and incidence of rheumatoid arthritis in women. *Arthritis Care Res* 2015;67:597–606.
- Sundström B, Johansson I, Rantapää-Dahlqvist S. Diet and alcohol as risk factors for rheumatoid arthritis: a nested case–control study. *Rheumatol Int* 2015;35:533–9.
- Johansson K, Askling J, Alfredsson L, Giuseppe DD, for the EIRA Study Group. Mediterranean diet and risk of rheumatoid arthritis: a population-based case-control study. *Arthritis Res Ther* 2018;20:175.
- Forsyth C, Kouvari M, D'Cunha NM, Georgousopoulou EN, Panagiotakos DB, Mellor DD, et al. The effects of the Mediterranean diet on

- rheumatoid arthritis prevention and treatment: a systematic review of human prospective studies. *Rheumatol Int* 2018;38:737–47.
31. Fung TT, Rexrode KM, Mantzoros CS, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Mediterranean diet and incidence of and mortality from coronary heart disease and stroke in women. *Circulation* 2009;119:1093–100.
 32. Mahamat-Saleh Y, Cervenka I, al Rahmoun M, Savoye I, Mancini FR, Trichopoulou A, et al. Mediterranean dietary pattern and skin cancer risk: a prospective cohort study in French women. *Am J Clin Nutr* 2019;110:993–1002.
 33. Sundstrom B, Johansson I, Rantapaa-Dahlqvist S. Interaction between dietary sodium and smoking increases the risk for rheumatoid arthritis: results from a nested case-control study. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:487–93.
 34. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MH, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004;50:380–6.

Annexe 7. Article 4 publié dans Journal of Clinical Medicine - Environment and Lifestyle: Their Influence on the Risk of RA



Review

Environment and Lifestyle: Their Influence on the Risk of RA

Carine Salliot^{1,2,3,†}, Yann Nguyen^{1,4,†} , Marie-Christine Boutron-Ruault¹ and Raphaële Seror^{3,5,*}

¹ Centre for Research in Epidemiology and Population Health, (CESP), INSERM U1018, Université Paris-Sud, F-94800 Villejuif, France; carine.salliot@chr-orleans.fr (C.S.); yann.nguyen2@aphp.fr (Y.N.); marie-christine.boutron-ruault@gustaveroussy.fr (M.-C.B.-R.)

² Rheumatology Department, Centre Hospitalier Régional d'Orléans, 45100 Orléans, France

³ Centre of Immunology of Viral Infections and Auto-immune Diseases (IMVA), INSERM U1184, Université Paris-Sud, F-94270 Le Kremlin Bicêtre, France

⁴ Department of Internal Medicine, AP-HP Nord, Hôpital Beaujon, Université de Paris, F-92100 Clichy, France

⁵ Rheumatology Department, AP-HP, Hôpitaux universitaires Paris-Saclay—Hôpital Bicêtre, F-94270 Le Kremlin Bicêtre, France

* Correspondence: raphaelle.seror@aphp.fr; Tel.: +33(0)145-213-759

† Carine Salliot and Yann Nguyen are co-first authors.

Received: 16 August 2020; Accepted: 22 September 2020; Published: 26 September 2020



Abstract: Background: Rheumatoid arthritis (RA) is a complex disease in which environmental agents are thought to interact with genetic factors that lead to triggering of autoimmunity. Methods: We reviewed environmental, hormonal, and dietary factors that have been suggested to be associated with the risk of RA. Results: Smoking is the most robust factor associated with the risk of RA, with a clear gene–environment interaction. Among other inhalants, silica may increase the risk of RA in men. There is less evidence for pesticides, pollution, and other occupational inhalants. Regarding female hormonal exposures, there is some epidemiological evidence, although not consistent in the literature, to suggest a link between hormonal factors and the risk of RA. Regarding dietary factors, available evidence is conflicting. A high consumption of coffee seems to be associated with an increased risk of RA, whereas a moderate consumption of alcohol is inversely associated with the risk of RA, and there is less evidence regarding other food groups. Dietary pattern analyses (Mediterranean diet, the inflammatory potential of the diet, or diet quality) suggested a potential benefit of dietary modifications for individuals at high risk of RA. Conclusion: To date, smoking and silica exposure have been reproducibly demonstrated to trigger the emergence of RA. However, many other environmental factors have been studied, mostly with a case-control design. Results were conflicting and studies rarely considered potential gene–environment interactions. There is a need for large scale prospective studies and studies in predisposed individuals to better understand and prevent the disease and its course.

Keywords: rheumatoid arthritis; environmental factors; risk; gene–environment interaction; rheumatoid arthritis subsets; smoking; inhalant exposure; hormonal exposure; diet

1. Introduction

The immune onset of rheumatoid arthritis (RA), so called “preclinical phase” of the disease, might occur several years before the first symptoms of RA, with the development of autoimmunity as evidenced by detectable anti-citrullinated peptide antibodies (ACPA) and rheumatoid factors (RF). The “mucosal paradigm” hypothesizes that environmental factors may lead to inflammation of

the pulmonary or the gut mucosa, and to locally prime autoimmunity in individuals with genetic predisposal, leading to autoantibody production years before RA onset [1].

The involvement of environmental, dietary, reproductive, and lifestyle factors in the pathogenesis of RA is supported by numerous observations which include the following: two thirds of individuals who develop RA are women, suggesting the role of female hormones; also the latitude gradient influences the incidence of RA and age at onset, and the socioeconomic status and educational levels are consistently associated with the risk of RA [2–5].

The aim of this study is to review the literature evidence on external and internal exposures (so called “exposome”) associated with the risk of RA and its phenotype, and their interaction with genetic risk factors. First, we discuss cigarette smoking, which is the main environmental risk factor for RA, then, we discuss other inhalants, female hormonal and reproductive factors, and dietary factors.

2. Cigarette Smoking

2.1. Active Cigarette Smoking

Smoking is the most robust and well documented environmental risk factor associated with RA. A meta-analysis by Di Giuseppe et al. included three prospective cohorts and seven case-control studies [6–16]. A comparison with never smokers showed that those who had 1 to 10 pack-years of smoking had a 26% increased risk of RA (relative risk (RR) = 1.26, 95% CI 1.14–1.39), whereas risk doubled among those with more than 20 pack-years (RR for 21–30 pack years = 1.94, 95% CI 1.65–2.27, and RR for >40 pack-years = 2.07, 95% CI 1.15–3.73). In addition, the risk associated with the highest versus the lowest category of pack-years of smoking was higher for RF-positive RA (RR = 2.47 and 95% CI 2.02–3.02) than for RF-negative RA (RR = 1.58, 95% CI 1.15–2.18).

The risk of RA associated with smoking was generally higher among men than among women [17]. Interestingly, the association between smoking and RA decreased after smoking cessation. Twenty years after smoking cessation, there was no longer any association between smoking and ACPA-negative RA, whereas the association with ACPA-positive RA risk persisted and remained linked to the cumulative dose of cigarette smoking [17–19].

2.2. Interaction between Smoking and Genetic Risk Factors for Rheumatoid Arthritis (RA)

Numerous studies have investigated the interaction between a well-known genetic risk factor (HLA-DRB1 shared epitope (SE)) and smoking on RA development for both antibody positive and antibody negative RA [19–25]. Smokers carrying two copies of the SE were at a 21-fold increased risk of ACPA-positive RA as compared with non-smokers carrying no SE copy [25]. Moreover, SE- and smoking-related risk of ACPA-positive RA increased with the intensity of smoking and the number of SE alleles (Figure 1) [19]. These results suggest a strong gene–environment interaction with a dose-response effect for both genetic and environmental factors for the risk of ACPA-positive RA.

To date, the main pathogenetic hypothesis for this interaction concerns the presence of citrulline-modified proteins in the lungs of smokers (due to local mucosal inflammation) leading to a systemic immune response to these citrullinated proteins by ACPA production, preferentially induced in individuals carrying SE genes (having higher affinity for citrullinated peptides) [25–28].

Multiple other genetic factors have also been associated with RA such as PTPN22, PADI4, CTLA-4, STAT4, etc. [29]. For PTPN22, the risk was stronger for RF positive than for RF negative RA [30,31]. PTPN22 and PADI-4 polymorphisms may also lead to hypercitrullination and may be implicated in ACPA production and the development of RA. Nevertheless, interactions between those genetic risk factors and smoking, and according to RA subsets, remain unclear [32–36].

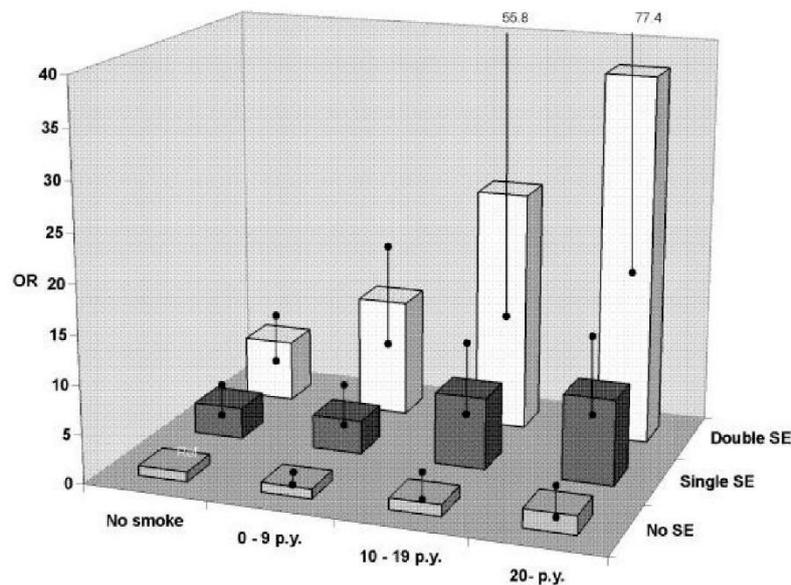


Figure 1. Odds ratios (OR) for ACPA-positive rheumatoid arthritis (RA) and different amounts of smoking (pack-years) in combination with none (no shared epitope (SE)), one (single SE), or two (double SE) copies of SE alleles. The reference group being no smokers without SE alleles. Figures from Källberg et al. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis. Estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. (Ann. Rheum. Dis. 2011; 70:508-11 [19].)

2.3. Passive Smoking, Including Fetal Exposure through Maternal Smoking

Few studies have examined risks associated with passive smoking. In adulthood, passive smoking exposure at work or at home was not associated with RA in three case-control and cohort studies [7,37,38]. In a cohort of French women from the education system, ever-smokers with passive smoking exposure during childhood had a higher risk of RA than smokers with no passive smoking during childhood [39]. In another study, high maternal smoking during pregnancy (>10 cigarettes per day) increased the risk of RA and other inflammatory polyarthritis during childhood only in girls as compared with no maternal smoking (OR = 2.57, 95% CI 1.13–5.89) [40].

However, measurement of passive smoking is challenging and heterogeneous which might explain these discrepancies. Assessment of the effect of passive smoking on RA should also consider active smoking, timing, duration, and intensity of passive exposure.

3. Inhaled Exposures Other Than Smoking

Although tobacco consumption has decreased over the last decades, RA incidence remains stable in the USA [41]. Other inhalants may play a role since many non-smokers develop RA, by inducing pulmonary mucosal inflammation and systemic immune response with ACPA production [28]. This chapter summarizes available evidence regarding inhaled occupational exposures (silica, pesticides, and others), and air pollution (Table 1).

Table 1. Selected case-control and cohort studies on inhaled exposures associated with risk of rheumatoid arthritis.

Exposures [ref]	Study Design	Population, Occupations	Sample Size (Cases/Controls, Cohort)	Adjusted* HR/OR/RR (95% CI) for RA	Comments
SILICA					
Klockars, 1987 [42]	Finish retrospective cohort	Male granite workers, 15–72 years	1026 including 35 RA		For dust concentration and disability pension for RA: RR = 5.08 (3.3–7.7) No smoking adjustment
Turner, 2000 [43]	British case-control	Pottery, sandstone, and refractory material workers born between 1916 and 1945	58/232		Duration of silica exposure per 10 years, OR = 0.31 (0.16–0.61) Cumulative exposure/1000 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$ per year), OR = 0.80 (0.64–1.02)
Olsson, 2004 [44]	Swedish case-control RA cases from TIRA	Men, 16–75 years, stone and/or silica dust	176/630		OR = 1.8 (0.6–5.5) vs. never
Stolt, 2005 [45]	Swedish case-control (EIRA study)	Men, 18–70 years, Stone dust, rock drilling, or stone crushing	276/276		OR = 2.2 (1.2–3.9) versus unexposed to silica OR = 3.0 (1.2–7.6) for rock drilling or stone crushing
Stolt, 2010 [46]	Swedish case-control (EIRA study)	Men, 18–70 years, Stone dust, rock drilling or stone crushing	577/659		All RA, OR = 1.39 (0.98–1.96) ACPA+ RA, OR = 1.67 (1.13–2.48) ACPA- RA, OR = 0.98 (0.57–1.66) Rock drilling, ACPA-positive RA, OR = 2.34 (1.17–4.68) Interaction between smoking and silica
Yahya, 2014 [47]	Malaysian case-control (MyEIRA study)	Men, 18–70 years Stone dust, rock drilling or stone crushing	149/213		All RA, OR = 2.0 (0.9–4.6) ACPA+ RA, OR = 2.4 (1.0–5.6) ACPA- RA among smokers, OR = 7.5 (2.3–24.2)
Blanc, 2015 [48]	Swedish construction industry retrospective cohort	Male construction workers, 30–84 years	240,983 including 713 RA		RR = 1.33 (1.1–1.6) versus unexposed in overall population RR = 1.36 (1.1–1.7) among smokers No association among never smokers
Ilar, 2019 [49]	Swedish case-control (EIRA and national register)	Male and female workers, ≥ 18 years	11,285/115,249		All RA, OR = 1.3 (1.2–1.5) Seropositive RA, OR = 1.4 (1.2–1.5) Seronegative RA, OR = 1.2 (1.0–1.4)
Schmajuk, 2019 [50]	US random digit dialled telephone survey	Men, work-related silica exposure	973 men		Silica vs. never, OR = 2.1 (1.1–3.9) No interaction effect with smoking
OTHER INORGANIC DUSTS					
Blanc, 2015 [48]	Swedish construction industry retrospective cohort	Male construction workers, 30–84 years	240,983 including 713 RA		RR = 1.32 (1.1–1.6) versus unexposed in overall population RR = 1.42 (1.2–1.7) among smokers No association among never smokers
TEXTILE DUST					
Too, 2016 [51]	Malaysian case-control (MyEIRA study)	Women, 18–70 years	910/910 ($\geq 96\%$ never smokers)		All RA, OR = 2.8 (1.6–5.2) ACPA+ RA, OR = 2.5 (1.3–4.8) ACPA- RA, OR = 3.5 (1.7–7.0) Interaction with SE alleles regarding the risk of ACPA-positive RA (OR for double exposed 39.1, 95% CI 5.1–297.5, attributable proportion due to interaction 0.8, 95% CI 0.5–1.2).

Table 1. Cont.

Exposures [ref]	Study Design	Population, Occupations	Sample Size (Cases/Controls, Cohort)	Adjusted* HR/OR/RR (95% CI) for RA Comments
MINERAL OIL				
Sverdrup, 2005 [52]	Swedish case control	18–70 years, occupational exposure to any mineral oil, cutting oil, motor oil, form oil, hydraulic oil, and asphalt	1419/1674	Any mineral oil: All RA, RR = 1.3 (1.0–1.7); RF+, RR = 1.4 (1.0–2.0); and RF-, RR = 1.0 (0.6–1.5) Hydraulic oil: All RA, RR = 1.4 (1.0–2.0); RF+, RR = 1.5 (1.0–2.3); and RF-, RR = 1.2 (0.7–2.1) No association with cutting oil, motor oil, form oil, and asphalt
STYRENE				
Boudigaard, 2020 [53]	Danish national pension fund register (1979–2012)	Plastics industry	72,212 including 527 RA (83% men)	Cumulative styrene exposure (mg/m ² per year): For high exposure (≥68 vs. ≤17), RR = 1.95 (1.05–6.61) for seropositive RA among women
PESTICIDE/INSECTICIDES				
Meyer, 2017 [54]	Case control in Agricultural Health Study (Iowa and North Carolina)	Male farmers (pesticide applicators)	220/26,134	Fonofos (organophosphate vs. never), OR = 1.70 (1.22–2.37) Carbaryl (carbamate vs. never), OR = 1.51 (1.03–2.23) Chlorimuron ethyl vs. never), OR = 1.45 (1.01–2.07) Exposure–response trends were observed for lifetime days of use of atrazine and toxaphene
Parks, 2016 [55]	Case control in Agricultural Health Study spouses	Farmers' spouses	132/24,018	Any use of pesticide vs. never, OR = 1.4 (1.0–1.6) Of the 15 pesticides examined: Maneb/mancozeb vs. never, OR = 3.3 (1.5–7.1); glyphosate vs. never, OR = 1.4 (1.0–2.1); application of chemical fertilizers, OR = 1.7 (1.1–2.7); cleaning with solvents, OR = 1.6 (1.1–2.4)
De Roos, 2005 [56]	Nested case-control in Agricultural Health Study	Women	135/675	Applying pesticides, OR = 1.8 (0.6–5.0) Welding fumes, OR = 1.8 (0.6–5.6)
Parks, 2018 [57]	Case control in U.S. Sister Study	Women, 35–74 years Exposition to pesticide during childhood	424/48,919	Women reporting childhood-only farm residence with: Personal use of pesticides on crops, OR = 1.8 (1.1–2.9); contact with livestock and pesticide use, OR = 2.0 (1.2–3.3); pesticide use on crops and animals, OR = 2.0 (1.2–3.2)
OTHER INHALANT-RELATED OCCUPATIONS				
Parks, 2019 [58]	Cohort, Agricultural Health Study	Framers and spouses, no pesticide agricultural exposures	49,406 including 478 RA	Regularly applying chemical fertilizers, HR = 1.50 (1.11–2.02) Non-gasoline solvent use, HR = 1.40 (1.09–1.80) Other cleaning solvent use, HR = 1.40 (1.09–1.80)
De Roos, 2005 [56]	Nested case-control in Agricultural Health Study	Women, farmers and welders	135/675	Welding fumes, OR = 1.8 (0.6–5.6)

Table 1. Cont.

Exposures [ref]	Study Design	Population, Occupations	Sample Size (Cases/Controls, Cohort)	Adjusted* HR/OR/RR (95% CI) for RA	Comments
TRAFFIC POLLUTION					
Hart, 2009 [65]	U.S. cohort (NHS I)	Nurses, 30–55 years, distance to a major road as marker of traffic pollution exposure	90,297 including 687 RA	Living distance to road <50 m vs. ≥200 m: All RA, HR = 1.31 (0.98–1.74); RF + RA, HR = 1.44 (1.0–2.07); RF – RA, HR = 1.15 (0.73–1.85)	
De Roos, 2014 [66]	Canadian nested case-control (British Columbia Health Insurance System)	Residential distance from highway or major road	1911/19,066	Among non-smokers, HR = 1.62 (1.04–2.52) Distance from highway (residence ≤50 m vs. >150 m away), OR = 1.37 (1.11–1.68) Distance from major road (residence ≤50 m vs. >150 m away), OR = 1.02 (0.92–1.14)	
AMBIENT AIR POLLUTION					
Shin, 2019 [67]	Korean nested case-control (2002–2014)	>20 years, one-year average concentrations of air pollution predicted by residential addresses	444/1776	Ozone (vs. <37.66 ppb): [37.66–39.70], OR = 1.17 (0.86–1.59); [39.70–42.11], OR = 1.45 (1.08–1.96); ≥42.11, OR = 1.35 (1.00–1.83) Carbon monoxide (vs. <465.34 ppb): [465.34–50.7], OR = 1.74 (1.24–2.44); [509.7–552.25], OR = 1.83 (1.24–2.70); ≥552.25: OR = 1.83 (1.11–3.01) No association with PM ₁₀ , SO ₂ , NO ₂	
Hart, 2013 [68]	U.S. cohort (NHS)	Nurses, 30–55 years, outdoor levels of PM ₁₀ and PM _{2.5} , SO ₂ and NO ₂	111,425 including 858 RA	HR per IQR range: NO ₂ (15.3 µg/m ³), HR = 0.92 (0.85–1.0); PM _{2.5} (5 µg/m ³), HR = 0.94 (0.86–1.04); PM ₁₀ (7 µg/m ³), HR = 0.92 (0.85–0.99); SO ₂ (14 µg/m ³), HR = 0.99 (0.90–1.09)	

Table 1. Cont.

Exposures [ref]	Study Design	Population, Occupations	Sample Size (Cases/Controls, Cohort)	Adjusted* HR/OR/RR (95% CI) for RA	Comments
Hart, 2013 [69]	Case-control (Swedish EIRA)	18–70 years, levels of PM ₁₀ , SO ₂ and NO ₂ , from traffic and home heating	1497/2536		OR per IQR increase over average: NO ₂ (9 µg/m ³), OR = 0.98 (0.90–1.07); PM ₁₀ (2 µg/m ³), OR = 0.96 (0.88–1.04); SO ₂ (8 µg/m ³), OR = 1.01 (0.93–1.09)
De Roos, 2014 [66]	Canadian nested case-control (British Columbia Health Insurance System)	Monthly air pollutant levels averaged over residences: PM ₁₀ , PM _{2.5} , SO ₂ and NO ₂ , ozone, CO, black carbon	1911/19066		OR per IQR increase: NO ₂ (6.3 µg/m ³), OR = 0.90 (0.85–0.96); PM _{2.5} (2.7 µg/m ³), OR = 0.92 (0.87–0.98); PM ₁₀ (0.87 µg/m ³), OR = 0.91 (0.86–0.96); SO ₂ (3.1 µg/m ³), OR = 0.88 (0.82–0.93) Ground-level ozone (8.6 µg/m³), OR = 1.26 (1.18–1.36)
Chang, 2016 [70]	Cohort from Taiwan (Health Assurance Database)	Yearly average air pollutant concentrations of NO ₂ and PM _{2.5} ,	For NO ₂ exposure: 247,419 including 376 RA For PM _{2.5} exposure: 244,413 with 236 RA		HR per pollutant levels NO ₂ (vs. <66.21 ppm): [66.2–86.10], HR = 1.12 (0.83–1.52); [86.10–99.88], HR = 1.53 (1.12–2.90); >99.88, HR = 1.52 (1.11–2.08) PM _{2.5} (vs. <10.7 µg/m ³): [10.7–12.16], HR = 1.22 (0.85–1.74); [12.16–15.05], HR = 1.15 (0.82–1.62); >15.05, HR = 0.79 (0.53–1.16) No adjustment on smoking

NHS, Nurses' Health Study; RR, relative risk; OR, odds ratio; HR, hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval; RE, rheumatoid factor; ACPA, anti-citrullinated peptide antibodies; SE, shared epitope; PM, fine particulate matter; NO₂, nitrogen dioxide; SO₂, sulfur dioxide; CO, carbon monoxide. * Adjusted for smoking status (at least).

3.1. Silica

Silica exposure is the second most documented environmental factor associated with the risk of RA. After adjustment for smoking, several cohort and case-control studies reported associations between RA in men and specific occupations such as granite workers, rock drilling, and stone crushing [42,45,48–50]. There was only one case-control study that reported an inverse association between silica exposure and RA risk among pottery, sandstone, and refractory material (aluminosilicate or silica) workers [43].

Similar to smoking, silica exposure has been mainly associated with seropositive RA [46,47]. In a Swedish register of silica-exposed male workers in iron foundries, individuals employed for at least one year had an increased risk of seropositive RA as compared with the general population (SIR=1.70, 95% CI 1.01–2.69) increasing to 2.59 (95% CI 0.24–4.76) among highly exposed individuals, with a dose-response relationship [71].

Interestingly, a high risk of ACPA-positive RA was observed among silica-exposed current smokers (OR = 7.36, 95% CI 3.31–16.38), suggesting an interaction between these exposures [46]. Few other studies supported such silica–smoking interaction [48,72]. These results must be taken with caution because smoking duration or intensity was not taken into account.

Thus, there is some evidence that occupational silica exposure in men could be a risk factor for seropositive RA with a dose-response relationship, and that smoking would increase the risk associated with silica exposure. This suggests that silica could share the same pulmonary mucosal inflammation pathway as smoking.

3.2. Pesticides

Two large Swedish studies reported no association between occupational pesticide exposures and risk of RA [44,62]. However, in a cross sectional study conducted among male pesticide sprayers in Greece, high pesticide exposure (total number of pesticide applications throughout the lifespan) was associated with RA (all pesticides OR = 43, 95% CI 3.09–600.67; for insecticide OR = 15.29, 95% CI 1.24–189.02; and fungicides OR = 14.3, 95% CI 1.38–150.37) as compared with low exposure [73].

The Agricultural Health Study (Table 1) provided information on ever-use of 50 pesticides with duration and frequency among farmers and spouses. Among male pesticide sprayers, fonofos, carbaryl, and chlorimuron ethyl were associated with increased RA risk, but not DDT or glyphosate. Dose-response associations with RA were observed for atrazine, toxaphene, and fonofos [54]. Among farmers' spouses, the use of any specific pesticide among the 15 examined pesticides including glyphosate was slightly associated with RA as compared with no exposure (Table 1) [55,56].

In the Women's Health Initiative Observational Study, residential or workplace insecticide use was associated with RA in post-menopausal women ($p = 0.0026$) [74]. Early-life pesticide exposure and farm residence during childhood increased the risk of adulthood onset of RA in women (Table 1) [57].

These conflicting results, regarding the effect of specific pesticide, may be explained by methodologies of the studies, exposure misclassification (mainly self-reported exposure), timing and frequency of pesticide use, and unmeasured confounding.

3.3. Others Inhalant-Related Occupations

Table 1 summarizes other inhaled occupational exposures potentially associated with RA risk. Some occupations would be associated with the risk of RA in men, such as construction workers (with studied exposures to non-silica dust, organic solvents, asbestos, vermiculite, or asphalt) and farmers (with studied exposures to chemical fertilizers, non-gasoline solvent, cleaning solvent, or farm animals) [44,48,56,58–60,62–64,75].

In men, coal dust has been associated with an elevated risk of RA and 33% of RA has been attributable to coal mining work [50].

With less evidence, transportation workers (exposed to mineral oil), steel workers, plastic industry workers (exposed to styrene), military workers (exposed to smoke from open-air burn pits),

and electronic workers (exposed to potential noxious airborne agents) may have an increased risk of RA (Table 1) [44,52,53,59,61,62,75].

In women, exposure to textile dust has been reported associated with an increased risk of RA with a potential interaction with SE [51].

3.4. Air Pollution

Air pollution is a mixture of gas pollutants including ozone (O₃), carbone monoxide (CO), fine particulate matter (PM₁₀, PM_{2.5}), nitrogen dioxide (NO₂), and sulphur dioxide (SO₂).

Living close to a highway or a major road has been reported to be associated with a 30% increased risk of RA, suggesting a possible association with air pollution [65,66]. Intense dust and smoke exposures after the World Trade Centre's terrorist attack have been associated with doubling the risk of systemic autoimmune diseases, mostly RA [76]. These results suggest a possible association between RA and air pollution.

However, high levels of exposure to NO₂, PM_{2.5}, PM₁₀, and SO₂ have not been associated with RA (Table 1), except for one study with no adjustment for smoking [66,68–70]. O₃ and CO levels could be associated with RA [66,67].

However, results are still unclear, possibly due to discrepancies in measuring air pollution exposure (residential addresses prior or at diagnosis or traffic and home heating), and methodological limits regarding timing and accounting for confounders (such as smoking and the socioeconomic status).

4. Reproductive Factors in Women

The implication of female hormones in the pathogenesis of RA has been supported by numerous observations which include the following: a 2:4 female/male ratio before the age of 50 but below 2:4 after the age of 60, an increased incidence during postpartum, a peak of RA incidence around the age of menopause, and about 50% of RA starts during a woman's reproductive life. During a woman's life, some events such as pregnancy, postpartum, breastfeeding, menopause, and the use of exogenous hormones induce changes in female hormonal exposures. Indeed, estrogens and progestogens may have pro-inflammatory or anti-inflammatory effects depending on serum levels and reproductive stage (reproductive life, menopausal transition, and post-menopause). Then, during the menopausal period, the decline of estrogen and progestogen levels is associated with an increase of pro-inflammatory cytokines, such as IL-6, TNF α , and IL-1 α [2]. Table 2 summarizes results from cohort and case-control studies, regarding reproductive factors and hormonal treatments.

Table 2. Selected case-control and cohort studies on reproductive factors and the risk for rheumatoid arthritis.

Reproductive Factors [ref]	Study Design	Sample Size (Cases/Controls, Cohort)	Adjusted HR/OR/RR (95% CI) for All RA (Unless Specified Otherwise) Comments
Menarche and menstrual periods			
Karlson, 2004 [77]	NHS I (1976–2002)	121,700 women including 674 RA	Early menarche (≤ 10 years vs. ≥ 12 years), RR = 1.6 (1.1–2.4) for seropositive RA Menstrual periods (very irregular vs. very regular), RR = 1.4 (1.0–2.0)
Pedersen, 2006 [14]	Danish case-control	515/769	Late menarche (≥ 15 vs. ≤ 12 years), OR = 1.87 (1.23–2.85) No association with number of live-birth children, miscarriages, breast feeding, age at menopause
Merlino, 2003 [78]	IWHS	31,336 women age 55–69 years including 158 RA	Age at menarche (>14 vs. <11 years), HR = 0.9 (0.3–2.4)
Pikwer, 2012 [79]	Nested case-control community-based health survey	136/544	Early menarche (<12 vs. ≥ 12 years), OR = 0.29 (0.06–0.77) for all RA Seropositive RA, OR = 0.18 (0.04–0.81) Seronegative RA, OR = 0.28 (0.32–2.52)
Postpartum and Parity			
Jorgensen, 2010 [80]	Cohort (National Danish Cohort)	2,140,056 women born in 1935–89 including 1648 RA	Two child mothers (vs. 1), RR = 0.84 (0.78–0.90) Three child mothers (vs. 1), RR = 0.83 (0.77–0.91) Age at the first child ≥ 30 years (vs. 20–24 years), RR = 0.76 (0.68–0.85)
Guthrie, 2010 [81]	U.S. case-control	310/1418	Parous (vs. nulliparous), RR = 0.61 (0.4–0.8) for all ages Within age groups <35 years, RR = 0.54 (0.33–0.90) and $35–44$ years RR = 0.52 (0.30–0.90) No association after 45 years No association with age at the first birth and number of births
Silman, 1992 [82]	UK case-control	88/144	RA onset during pregnancy, OR = 0.30 (0.04–2.6) RA onset during the first 3 months postpartum, OR = 5.6 (1.8–17.6) RA onset during 4–12 months postpartum, OR = 2.6 (0.8–7.9)
Orellana, 2014 [83]	Case-control (EIRA)	603/906 women aged 18–44 years	In ACPA-negative RA and in the age-group 18–44 years: Parity (yes vs. no), OR = 2.1 (1.4–3.2); delivery during the year of the symptom onset (vs. nulliparous), OR = 2.6 (1.4–4.8); age at the first birth (≤ 22 years vs. nulliparous); OR = 2.5 (1.5–4.1)
Peschken, 2012 [84]	Case-control (North American Natives)	168/400	12 months postpartum, OR = 3.8 (1.5–9.9) ≥ 6 births (vs. 1–2 births), OR = 0.43 (0.21–0.87) Parous (vs. nulliparous), HR = 1.14 (0.63–2.05) >Five pregnancies (vs. 0), HR = 0.76 (0.34–1.71) Age at the first pregnancy >25 vs. <20 years, HR = 0.65 (0.39–1.08) Age at the last pregnancy >34 vs. <25 years, HR = 0.64 (0.38–1.09) No association with the number of miscarriages and stillbirths
Karlson, 2004 [77]	NHS I (1976–2002)	121,700 women including 674 RA	Nulliparous vs. parous, RR = 1.3 (0.9–1.9) Age at the first birth (>29 vs. <20 years), RR = 0.8 (0.5–1.1) Parity (≥ 4 vs. 0), RR = 0.8 (0.5–1.2)

Table 2. Cont.

Reproductive Factors [ref]	Study Design	Sample Size (Cases/Controls, Cohort)	Adjusted HR/OR/RR (95% CI) for All RA (Unless Specified Otherwise)	Comments
Pikwer, 2012 [79]	Nested case-control community-based health survey	136/544		Give birth to ≥ 1 child (vs. nulliparous): All RA, OR = 0.75 (0.45–1.24); seropositive RA, OR = 0.84 (0.44–1.60); seronegative RA, OR = 0.64 (0.27–1.52)
Adab, 2014 [85]	Chinese nested case-control (Guangzhou Biobank Cohort)	7349 women ≥ 50 years		Parity (increasing number of live births): OR = 1.0 (0.92–1.10)
Breast Feeding				
Karlson, 2004 [77]	NHS I (1976–2002)	121,700 women including 674 RA		Duration ≥ 24 months (vs. no breast-feeding): All RA, RR = 0.5 (0.3–0.8); seropositive RA, RR = 0.6 (0.3–1.1)
Merlino, 2003 [78]	IWHS	31,336 women age 55–69 years including 158 RA		Number of children breastfed (>2 vs. 0), HR = 0.64 (0.37–1.09) No association with drug to stop lactation
Pikwer, 2012 [79]	Nested case-control community-based health survey	136/544		Breastfeeding >13 months (vs. no breastfeeding): All RA, OR = 0.46 (0.24–0.91); seropositive RA, OR = 0.61 (0.28–1.36); seronegative RA, OR = 0.30 (0.08–1.17)
Berglin, 2010 [86]	Nested case-control (Medical Biobank of northern Sweden)	70/280		Ever vs. never, OR = 4.8 (1.43–15.87) ≥ 17 months (vs. 0–3 months), OR = 5.7 (1.83–17.95) No association with age at the first pregnancy, age at menarche, age at menopause, miscarriages, number of biological children
Adab, 2014 [85]	Nested case-control	7349 Chinese women ≥ 50 years		Ever vs. never, OR = 0.45 (0.23–0.88); >36 months vs. never, OR = 0.48 (0.27–0.86)
Orellana, 2017 [87]	Case-control (EIRA)	2641/4251		In all RA (≥ 13 months vs. ≤ 6 months), OR = 0.77 (0.63–0.94) In ACPA-positive RA (≥ 13 months vs. ≤ 6 months), OR = 0.74 (0.59–0.93) No association with ACPA-negative RA
Endometriosis				
Harris, 2016 [88]	NHS II	116,430 women including 390 RA		Laparoscopically confirmed endometriosis vs. Never, HR = 1.41 (1.05–1.89)
Merlino, 2003 [78]	IWHS	31,336 women aged 55–69 years including 158 RA		Ever vs. never, HR = 1.72 (0.93–3.18)
Polycystic Ovary Syndrome				
Merlino, 2003 [78]	IWHS	31,336 women aged 55–69 years including 158 RA		Self-reported ever vs. never, HR = 2.58 (1.06–6.30)
Menopausal Factors				
Bengtsson, 2017 [89]	NHS I (1976–2010) and NHS II (1989–2011)	120,700 nurses aged 30–55 years 116,430 nurses aged 25–42 years		For seronegative RA (RF and/or ACPA): Post-menopause, HR = 2.1 (95% CI 1.4–3.0); early age at natural menopause (≤ 44 years vs. premenopause), HR = 2.4 (95% CI 1.5–4.0) Other menopausal factors (type, number of ovulatory years) were not associated with the 2 subsets of RA

Table 2. Cont.

Reproductive Factors [ref]	Study Design	Sample Size (Cases/Controls, Cohort)	Adjusted HR/OR/RR (95% CI) for All RA (Unless Specified Otherwise)	Comments
Merlino, 2003 [78]	IWHS	31,336 women age 55–69 years including 158 RA	Age at menopause > 51 years (vs. <45), HR = 0.64 (0.41–1.0)	No association with the number of ovulatory years
Pikwer, 2012 [79]	Nested case control community-based health survey	136/544	Early age at menopause (≤45 vs. >45 years): All RA, OR = 1.92 (1.02–3.67); seropositive RA, OR = 1.98 (0.91–4.31); seronegative RA, OR = 5.00 (1.72–14.51)	
Oral contraception (OC)				
Karlson, 2004 [77]	NHS I (1976–2002)	121,700 women including 674 RA	Ever vs. never, RR = 1.1 (0.9–1.3) Duration (≥5 vs. 0 years), RR = 1.0 (0.8–1.3)	
Merlino, 2003 [78]	IWHS	31,336 women age 55–69 years including 158 RA	Ever vs. never, HR = 1.0 (0.7–1.5)	
Berglin, 2010 [86]	Nested case-control	70/280	Duration >7 years (vs. never use), OR = 0.37 (0.15–0.93)	
Adab, 2014 [85]	Nested case-control	7349 Chinese women ≥50 years	Ever vs. never, OR = 1.18 (0.84–1.67) Duration ≥5 years vs. 0, OR = 0.89 (0.41–1.92)	
Orellana, 2017 [87]	Case-control (EIRA)	2641/4251	In all RA: Ever vs. never, OR = 0.87 (0.78–0.97); past vs. never, OR = 0.87 (0.78–0.98); ever and duration >7 years vs. never, OR = 0.81 (0.71–0.92); past and duration >7 years vs. never, OR = 0.81 (0.71–0.93) In ACPA-positive RA: Ever vs. never, OR = 0.84 (0.74–0.96); past vs. never, OR = 0.83 (0.73–0.95); ever and duration >7 years vs. never, OR = 0.80 (0.69–0.93); past and duration >7 years vs. never, OR = 0.80 (0.68–0.93)	
Pedersen, 2006 [14] Pedersen, 2007 [90]	Danish case-control	515/769	All RA (ever vs. never), OR = 1.24 (0.9–1.7) ACPA-positive RA (ever vs. never), OR = 1.65 (1.06–2.57) ACPA-negative RA (ever vs. never), OR = 1.20 (1.68–2.07) ACPA-positive RA, SE homozygotes + OC use, OR = 44.6 (15.2–131) as compared with noncarriers SE and never use of OC.	
Post-Menopausal Hormonal Treatment (PMHT)				
Karlson, 2004 [77]	NHS I (1976–2002)	121,700 women including 674 RA	Past vs. never, RR = 1.3 (1.0–1.6) Current vs. never, RR = 1.0 (0.8–1.3)	
Bengtsson, 2017 [89]	NHS I (1976–2010) and NHS II (1989–2011)	120,700 (nurses 30–55 years) 116,430 (nurses 25–42 years)	PMHT duration ≥8 years (vs. never), HR = 1.4 (1.1–1.9) for seropositive RA NHS I, current use, HR = 1.4 (1.1–1.9) for seropositive RA	No association with PMH use (ever, past or current vs. never) and age at PMHT initiation in pooled NHS I and II
Merlino, 2003 [78]	IWHS	31,336 women age 55–69 years including 158 RA	Former vs. never, HR = 1.47 (1.04–2.06) Current vs. never, HR = 1.02 (0.61–1.72)	No association with duration

Table 2. Cont.

Reproductive Factors [ref]	Study Design	Sample Size (Cases/Controls, Cohort)	Adjusted HR/OR/RR (95% CI) for All RA (Unless Specified Otherwise)	Comments
Post-Menopausal Hormonal Treatment (PMHT)				
Orellana, 2015 [87]	Case-control (EIRA)	567/935 post-menopausal women		In ACPA-positive RA Current use of PMH (vs. never) by age-groups: 50–59 years, OR = 0.3 (0.1–0.8); 60–70 years, OR = 0.8 (0.4–1.4); Oestrogen only, OR = 0.8 (0.5–1.6); Oestrogen + progestogens, OR = 0.3 (0.1–0.7) No association with duration of PMHT or ACPA-negative RA
Pedersen, 2006 [14]	Danish case-control	515/769		No association with PMHT (ever vs. never)
Anti-Estrogen Agents (SERMs or AI)				
Cheg, 2015 [91]	Nested case-control (U.S. national database on breast cancer)	238,880 women with breast cancer		SERMs: <12 months (vs. no SERMs), OR = 1.3 (1.1–1.4); ≥12 months (vs. no SERMs), OR = 2.4 (1.9–3.0) AI: >12 months (vs. no AI), OR = 1.3 (1.2–1.4); ≥12 months (vs. no AI), OR = 1.9 (1.6–2.1)
Caprioli, 2017 [92]	Italian cohort	10,493 women with breast cancer and treatment with AI or tamoxifen		AI (vs. tamoxifen), HR = 1.62 (1.03–2.56) Anastrozole (vs. tamoxifen), HR = 1.75 (1.07–2.86)

NHS, Nurses' Health Study (USA); IWHIS, Iowa Women's Health Study; EIRA, Swedish Epidemiological Investigation of RA; RR, relative risk; OR, odds ratio; HR, hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval; RE, rheumatoid factor; ACPA, anti-citrullinated peptide antibodies; OC, oral contraception; PMHT, post-menopausal hormonal treatment; SERM, selective oestrogen receptor modulator; AI, aromatase inhibitor; SE, shared epitope.

4.1. Ages at Menarche and Menopause

The role of early menarche on the risk of RA is unclear, with two cohorts and three case-control studies providing conflicting results [86]. Early age at menopause (≤ 44 or 45 years) was associated with increased risk of seronegative RA in two cohort studies and one case-control study [78,79,89]. Two other case-control studies did not find any association between age at menopause and RA risk [14,86].

Recently, Alpizar-Rodriguez et al. reported an increased incidence of ACPA-positive RA with menopause, especially in the early post-menopausal period (i.e., within <6 years after menopause) among women at risk of RA (first-degree relatives of patients with RA). This suggests that the acute decline in ovarian function could contribute to the development of autoimmunity and potentially to an increased risk of RA in women [93].

4.2. Parity and Postpartum

During the 12 or 24 month postpartum period, incident cases of RA are more frequent than later on [83,84,94]. The risk seems to be maximal during the first three months after delivery and reduces during the subsequent nine months [82]. This supports a role for hormonal changes during pregnancy or after delivery in RA onset. Because of the short time, it could be questioned whether RA arises de novo or rather RA symptoms arise in women with already triggered autoimmunity.

A high number of pregnancies could reduce the risk of RA [14,80,81,84,86] or could have no impact on the risk of RA [77–79,85] (Table 2). In line with those studies, a meta-analysis that included 12 studies demonstrated a borderline significant inverse association between parity (versus nulliparity) and RA (RR 0.90, 95% CI 0.79–1.02), and a significant nonlinear inverse relation between parity number and the risk of RA [95].

Contrarily, a case-control study showed that parous women (versus nulliparous) had an increased risk of seronegative RA in the age group 18–44 years, but not at older ages (45–70). The increased risk was attributable to an elevated risk during the postpartum period, and to a young age (≤ 22 years) at first birth as compared with nulliparity [83].

4.3. Breastfeeding

A meta-analysis including three case-control and three cohort studies suggested that breastfeeding was inversely associated with the risk of RA (OR = 0.67, 95% CI 0.5–0.9), whatever the duration [96]. Nevertheless, a dose response effect of duration of breastfeeding has been found in several studies (Table 2) [77,79,85], especially for ACPA-positive RA [83]. There were only two studies that did not find any association [14,78], and one case-control study that found an increased risk of RA associated with breastfeeding and its duration [86].

4.4. Benign Gynecological Diseases

Endometriosis is associated with high estrogen levels during a women's reproductive period. A recent meta-analysis of five studies (two cross-sectional, one case-control, and two cohort studies) did not demonstrate any association between endometriosis and RA [97]. The pooled relative risk of the two prospective cohort studies was not statistically significant (RR = 1.46, 95% CI 0.70–3.03) [78,97,98]. Nevertheless, Harris et al. found a significant association between surgically confirmed endometriosis and RA (Table 2) [88].

Polycystic ovary syndrome, associated with anovulation and low serum progesterone levels, was associated with RA in a single cohort study (Table 2) [78].

4.5. Hormonal Treatments

Numerous studies have assessed the association between oral contraception (OC) and post-menopausal hormone therapy (PMHT) use with conflicting results, positive, negative, or null associations with risk of RA (Table 2).

A meta-analysis of 28 observational studies suggested a protective effect of oral contraception (OC) (ever versus never) in pooled case control studies (OR = 0.70, 95% CI 0.5–0.9) but not in pooled cohort studies (OR = 1.0, 95% CI 0.9–1.1). Current and past uses of OC were not associated with RA in pooled cohorts but there was a borderline inverse association in pooled case-control studies (past versus never OR = 0.70 and 95% CI 0.4–1.0, current versus never OR = 0.71 and 95% CI 0.5–1.0) [98]. Moreover, no dose-response association was found between OC use and risk of RA in this meta-analysis. These results highlighted a possible recall bias in case-control studies.

In addition, a recent case-control study reported an inverse association between OC use (ever, past, and >7 years versus never) and ACPA-positive RA (Table 2) [87], with a possible combined SE-OC effect on the risk of RA [90].

Past but not current menopausal therapy (MHT) was positively associated with RA risk in the Iowa Women's Health Study (IWHS) and the Nurses' Health Study (NHS) I cohorts (Table 2) as compared with never use [77,78]. However, a more recent analysis of the NHSs studies found a positive association between current MHT use (versus never HR = 1.4, 95% CI 1.1–1.9) and seropositive RA but only in the NHS I, whereas not in the NHS II or when pooling NHS I and II [89]. In the pooled cohorts, a duration of eight years and more of MHT (versus never) was associated with an increased risk of seropositive RA.

In case-control studies, MHT has not been associated with RA risk altogether, although current use of combined MHT has been inversely associated with ACPA-positive RA in menopausal women aged 50–59 with no effect of duration [99] (Table 2).

Thus, studies on OC or MHT and the risk of RA led to controversial results, potentially because of methodological issues (potential recall bias in case-control studies, insufficient accounting for confounders), changes in prescription of OCs and MHT over the past decades, and assessment of hormonal treatments as ever/never use, while analyses of durations and doses could lead to more precise estimates.

Selective estrogen receptor modulators (SERMs) and aromatase inhibitors (AI), used as a complementary treatment of breast cancers with positive estrogen receptors, reduce the endogenous production of estrogens after menopause. A study from the American national breast cancer database suggested dose-dependent associations between SERMs and AI and RA onset in women with a history of breast cancer (Table 2) [91]. The impact of AI would be stronger than tamoxifen on RA risk [92].

5. Diet

Many food components and beverages have been investigated in relation to RA risk in case-control and cohort studies. Several underlying mechanisms have been suggested, including the antioxidant effect of food, or the impact of diet on the gut microbiota, the involvement of which in RA pathophysiology has been suggested in different studies [100].

However, many studies regarding food have shown conflicting results. Some associations might be restricted to some populations, i.e., younger women, or ever-smokers. Table 3 summarizes results from selected cohorts and case-control studies, regarding the association between diet and the risk of RA.

Table 3. Selected case-control and cohort studies on diet and the risk for rheumatoid arthritis.

Food Component [Ref]	Study Design	Sample Size (Cases/Controls, Cohort)	Adjusted HR/OR/RR (95% CI) for All RA (Unless Specified Otherwise)	Comments
Fish Consumption				
Linos, 1991 [101]	Case-control	168/137	Fish, for ≥ 12 servings/month, RR 0.37 (0.13–1.05)	
Shapiro, 1996 [102]	Case-control	324/1245	Fish, for ≥ 2 servings/day versus < 1 serving/day: Fried fish, OR 1.27 (0.84–1.92); tuna, tuna salad, tuna casserole, OR 1.19 (0.83–1.72); shellfish, OR 0.95 (0.47–1.94); broiled or baked fish, OR 0.57 (0.35–0.93); all fish items, OR 0.92 (0.67–1.25) Omega-3-fatty acids, quartile 4 versus quartile 1 of consumption (≤ 0.2 g/day): 0.2–0.5 g/day, OR 1.10 (0.78–1.56); >0.5–0.9 g/day, OR 1.01 (0.70–1.44); >0.9–1.6 g/day, OR 1.02 (0.67–1.55); >1.6 g/day, OR 0.77 (0.46–1.27) No adjustment for smoking status	
Linos, 1999 [103]	Case-control	145/100	Fish, for quartile 4 (high) versus quartile 1 (low), OR 0.95 (0.46–1.96), $P_{\text{trend}} = 0.65$	
Pedersen, 2005 [104]	Cohort study Danish National Patient Registry	57,053 including 69 incident RA	All types, per 30 g/day, RR 0.91 (0.68–1.23) Fish, lean, per 30 g/day, RR 0.83 (0.47–1.46) Fish, medium fat, per 30 g/day, RR 2.33 (0.99–4.30) Fish, fat, per 30 g/day, RR 0.62 (0.32–1.22)	
Benito-Garcia, 2007 [105]	Cohort study NHS I	82,063 including 546 cases	Fish, quintile 5 versus quintile 1, HR 0.96 (0.72–1.26), $P_{\text{trend}} = 0.088$	
Di Giuseppe, 2013 [106]	Cohort study Swedish Mammography Cohort	32,232 women including 205 RA cases	Fish, ≥ 1 serving/week versus < 1 , RR 0.71 (0.48–1.04)	
Di Giuseppe, 2014 [107]	Meta-analysis	174,701 including 3346 RA cases	For every 1 serving per week increase in fish consumption, RR 0.96 (0.91–1.01)	
Sundström, 2015 [108]	Nested case-control	386/1886	Fish, for tertile 3 versus tertile 1: All RA, OR 0.94 (0.71–1.26); anti-CCT-positive RA, OR 0.94 (0.67–1.31); RF-positive RA, OR 0.98 (0.72–1.34)	
Hu, 2015 [109]	Cohort study NHS I and II	174,638 women including 913 incident RA cases	Fish, quartile 4 versus quartile 1, HR 1.15 (0.95–1.40), $P_{\text{trend}} = 0.12$	
Sparks, 2019 [110]	Cohort study (NHS II)	166,013 women including 1080 incident RA cases	For ≥ 4 fish servings/week versus none to < 1 /month, p for trend: All RA, HR 0.93 (0.67–1.28), $P_{\text{trend}} = 0.42$; seropositive RA, HR 0.88 (0.58–1.33), $P_{\text{trend}} = 0.66$; seronegative RA, HR 1.01 (0.59–1.71), $P_{\text{trend}} = 0.45$; all RA among ≤ 55 years, HR 0.72 (0.47–1.11), $P_{\text{trend}} = 0.29$; all RA among > 55 years, HR 1.32 (0.76–2.27), $P_{\text{trend}} = 0.037$ Interaction between fish intake and smoking among all RA < 55 years Compared with never-smokers with frequent fish intake: - ever-smokers with frequent fish intake, HR 1.29 (1.07–1.57); - ever-smokers with infrequent fish intake, HR 2.59 (1.65–4.06)	

Table 3. Cont.

Food Component [Ref]	Study Design	Sample Size (Cases/Controls, Cohort)	Adjusted HR/OR/RR (95% CI) for All RA (Unless Specified Otherwise)	Comments
Nguyen, 2020 [111]	Cohort study E3N	62,629 women including 480 incident RA cases	Fish consumption, for tertile 3 versus tertile 1, HR 0.99 (0.80–1.22), $P_{\text{trend}} = 0.65$	
Olive Oil				
Linos, 1991 [101]	Case-control	168/137	>30 mL/month versus <6, RR 0.26 (0.07–0.98), $P_{\text{trend}} = 0.01$	
Linos 1999 [103]	Case-control	145/100	For quartile 4 (high) versus quartile 1 (low consumption), OR 0.39 (0.19–0.82), $P_{\text{trend}} = 0.03$	
Pedersen, 2005 [104]	Cohort study Danish National Patient Registry	57,053 including 69 incident RA	Olive oil, per g/day, HR 1.00 (0.92–1.08)	
Fruits and Vegetables				
Linos, 1999 [103]	Case-control	145/100	Raw vegetables For quartile 4 (high) versus quartile 1 (low consumption), OR 0.85 (0.44–1.67), $P_{\text{trend}} = 0.78$ Cooked vegetables For quartile 4 (high) compared with quartile 1 (low consumption), OR 0.39 (0.20–0.77), $P_{\text{trend}} = 0.001$	
Pattison, 2004 [112]	Nested case-control EPIC Norfolk	88/176	-Fruit, tertile 1 versus tertile 3, OR 2.1 (1.1–4.2), $P_{\text{trend}} = 0.03$	
Pedersen, 2005 [104]	Cohort study Danish National Patient Registry	57,053 including 69 incident RA	All vegetables and vegetable juices, per 100 g/day, IRR 0.95 (0.75–1.19) All vegetable, and fruits and juices, per 100 g/day, IRR 0.95 (0.85–1.05) All fruits and fruit juices, per 100 g/day, IRR 0.89 (0.75–1.05) Citrus fruits, per 100 g/day, IRR 1.02 (0.64–1.64)	
Sundström, 2015 [108]	Nested case-control	386/1886	Vegetables, highest tertile versus lowest, OR 0.79 (0.57–1.10) Fruit, highest tertile versus lowest, OR 0.88 (0.66–1.17)	
Hu, 2015 [109]	Cohort study NHS I and II	174,638 women including 913 incident RA cases	Vegetables, quartile 4 versus quartile 1, HR 1.13 (0.92–1.38), $P_{\text{trend}} = 0.15$ Fruit, quartile 4 versus quartile 1, HR 0.95 (0.77–1.17), $P_{\text{trend}} = 0.86$	
Nguyen, 2020 [111]	Cohort study E3N	62,629 women including 480 incident RA cases	Raw vegetables, for tertile 3 versus tertile 1, HR 0.95 (0.76–1.20), $P_{\text{trend}} = 0.57$	
Meat Consumption				
Pattison, 2004 [112]	Nested case-control EPIC Norfolk	88/176	Red meat, tertile 3 versus tertile 1, OR 1.9 (0.9–4.0), $P_{\text{trend}} = 0.08$ Meat products, tertile 3 versus tertile 1, OR 1.4 (0.7–2.7), $P_{\text{trend}} = 0.4$ Total meat, tertile 3 versus tertile 1, OR 2.3 (1.19–4.9), $P_{\text{trend}} = 0.03$	
Pedersen, 2005 [104]	Cohort study Danish National Patient Registry	57,053 including 69 incident RA	Red meat, fish, poultry, processed meat, per 100 g/day, IRR 1.16 (0.83–1.62) Red meat, per 100 g/day, IRR 1.36 (0.75–2.47)	
Benito-Garcia, 2007 [105]	Cohort study NHSI	82,063 including 546 cases	Total meat, quintile 5 versus quintile 1, HR 0.91 (0.67–1.23), $P_{\text{trend}} = 0.55$ Red meat, quintile 5 versus quintile 1, HR 0.86 (0.64–1.16), $P_{\text{trend}} = 0.35$ Poultry, quintile 5 versus quintile 1, HR 1.17 (0.88–1.55), $P_{\text{trend}} = 0.06$	
Sundström, 2019 [113]	Cohort study (Swedish Mammography Cohort)	35,600 women including 368 incident RA	Meat, overall, for >10 servings/week versus ≤4 servings/week, HR 1.08 (0.77–1.53) Red meat, for >10 servings/week versus ≤4 servings/week, HR 1.08 (0.77–1.50) Processed meat, for >6 servings/week versus ≤1 servings/week, HR 0.83 (0.59–1.22) Poultry, for >1 servings/week versus 0 servings/week, HR 0.88 (0.60–1.31)	

Table 3. Cont.

Food Component [Ref]	Study Design	Sample Size (Cases/Controls, Cohort)	Adjusted HR/OR/RR (95% CI) for All RA (Unless Specified Otherwise)	Comments
Hu, 2015 [109]	Cohort study NHS I and 2	174,638 women including 913 incident RA cases	Red/processed meat, quartile 4 versus quartile 1, HR 1.10 (0.85–1.43), $P_{\text{trend}} = 0.51$	
Nguyen, 2020 [111]	Cohort study E3N	62,629 women including 480 incident RA cases	Meat, for tertile 3 versus tertile 1, HR 1.03 (0.82–1.30), $P_{\text{trend}} = 0.80$	
Coffee, Decaffeinated Coffee, Tea				
Heloivaara, 2000 [114]	Cross sectional	126/6809		Coffee consumption: All RA, $P_{\text{trend}} = 0.04$; RF-positive RA, $P_{\text{trend}} = 0.02$; RF-negative RA, $P_{\text{trend}} = 0.88$
Mikuls, 2002 [115]	Cohort study Iowa Women's Health Study	31,336 women including 158 incident RA cases	Total coffee, for ≥ 4 cups/day versus none, RR 1.56 (0.80–3.06), $P_{\text{trend}} = 0.21$ Caffeinated coffee, for ≥ 4 cups/day versus none, RR 0.98 (0.60–1.61), $P_{\text{trend}} = 0.46$ Decaffeinated coffee, for ≥ 4 cups/day versus none, RR 2.44 (1.52–3.89), $P_{\text{trend}} = 0.003$ RF-positive RA, RR 2.64 (1.46–4.79), $P_{\text{trend}} = 0.006$ RF-negative RA, RR 1.63 (0.64–4.12), $P_{\text{trend}} = 0.68$ Tea, for ≥ 3 cups/day versus none, RR 0.35 (0.13–0.97), $P_{\text{trend}} = 0.50$ RF-positive RA, RR 0.24, (0.06–1.09), $P_{\text{trend}} = 0.43$ RF-negative RA, RR 0.67 (0.15–2.91), $P_{\text{trend}} = 0.86$	
Karlson, 2003 [116]	Cohort study NHS I	121,703 women including 480 incident RA cases	Caffeinated coffee, for ≥ 4 cups/day versus 0, RR 1.3 (0.9–1.8) Decaffeinated coffee, for ≥ 4 cups/day versus 0, RR 1.2 (0.6–2.4) Total coffee, for ≥ 4 cups/day versus 0, RR 1.3 (1.0–1.8)	
Pattison, 2004 [112]	Nested case-control EPIC Norfolk	88/176	Caffeinated coffee, tertile 3 versus tertile 1, OR 1.1 (0.6–2.2), $P_{\text{trend}} = 0.8$ Tea, tertile 3 versus tertile 1, OR 1.5 (0.8–2.8), $P_{\text{trend}} = 0.2$	
Pedersen, 2005 [104]	Cohort study Danish National Patient Registry	57,053 including 69 incident RA	Coffee, per 200 g/day, IRR 1.10 (0.99–1.21)	
Lee, 2014 [117]	Meta-analysis	1279 RA cases and 133,622 non cases	Coffee consumption RR, 2.43 (1.06–5.55) Tea consumption, RR = 0.88 (0.62–1.24)	
Lamichhane, 2019 [118]	Cohort study Women's Health Initiative	76,853 women including 185 incident RA	Total coffee, for ≥ 4 cups/day versus none, HR 1.29 (0.84–1.98), $P_{\text{trend}} = 0.16$ Caffeinated coffee, for ≥ 4 cups/day versus none, HR 1.37 (0.84–2.23), $P_{\text{trend}} = 0.37$ Decaffeinated coffee, for ≥ 4 cups/day versus none, RR 1.76 (0.92–3.36), $P_{\text{trend}} = 0.41$ Tea, for ≥ 4 cups/day versus none, RR 1.78 (0.83–3.82), $P_{\text{trend}} = 0.03$	
Beverage				
Pattison, 2004 [112]	Nested case-control EPIC Norfolk	88/176	Alcohol, >8.9 g/day versus none: OR 1.0 (0.6–2.0); $P_{\text{trend}} = 0.9$	
Di Giuseppe, 2012 [119]	Cohort study (Swedish Mammography Cohort)	34,141 women including 197 incident RA	Regular alcohol drinkers versus occasional drinkers, RR 0.81 (0.59–1.11) Alcohol consumption, for ≥ 4 glasses/week versus <1 or never, RR 0.63 (0.42–0.96), $P_{\text{trend}} = 0.04$	
Jin, 2013 [120]	Meta-analysis	195,095 participants including 1878 RA cases	High vs. no alcohol consumption, RR 0.99 (0.78–1.25) Low-to-moderate vs. no alcohol consumption, 0.86 (0.78–0.94)	

Table 3. Cont.

Food Component [Ref]	Study Design	Sample Size (Cases/Controls, Cohort)	Adjusted HR/OR/RR (95% CI) for All RA (Unless Specified Otherwise)	Comments
Lu, 2014 [121]	Cohort study NHS I and II	193,206 women including 903 RA cases		Alcohol intake ≥ 10 g/day versus none: All RA patients, HR 0.74 (0.33–1.60), $P_{\text{trend}} = 0.04$; seropositive RA patients, HR 0.81 (0.61–1.08), $P_{\text{trend}} = 0.028$; seronegative RA patients, HR 0.63 (0.10–3.87), $P_{\text{trend}} = 0.677$
Hu, 2014 [122]	Cohort study NHS I and II	186,900 women including 857 RA cases		Sugar-sweetened soda consumption, ≥ 1 servings/d versus < 1 serving/month: All RA, HR 1.33 (1.00–1.78), $P_{\text{trend}} = 0.07$; seropositive RA, HR 1.61 (1.15–2.30), $P_{\text{trend}} < 0.01$; seronegative RA, HR 0.90 (0.52–1.53), $P_{\text{trend}} = 0.44$
Sundström, 2015 [108]	Nested case-control	386/1886		Alcohol consumption (quartile 4 versus quartile 1): All RA, OR 0.99 (0.71–1.38); anti-CCP positive RA, OR 0.84 (0.57–1.25); RF-positive RA, OR 0.87 (0.61–1.25)
Hedström, 2019 [123]	Population-based case-control study (EIRA)	3353/2,836		Moderate consumption versus never: All RA, OR 0.49 (0.41–0.58); ACPA-positive RA, 0.43 (0.36–0.52); ACPA-negative RA, 0.58 (0.47–0.74)
Nguyen, 2020 [111]	Cohort study E3N	62,629 women including 480 incident RA cases		Three-way interaction between alcohol, smoking, and HLA-DRB1 SE with the risk of ACPA-positive RA
Sundström, 2019 [113]	Cohort study (Swedish Mammography Cohort)	35,600 women including 368 incident RA		Alcohol consumption, for tertile 3 versus tertile 1, HR 0.90 (0.68–1.20), $P_{\text{trend}} = 0.41$
Nguyen, 2020 [111]	Cohort study E3N	62,629 women including 480 incident RA cases		Total dairy, for > 6 servings/week versus ≤ 3 , HR 1.09 (0.76–1.55) Milk, for > 2 servings/week versus ≤ 0.5 , HR 1.07 (0.80–1.43) Cheese, for > 4 servings/week versus ≤ 1 , HR 1.20 (0.81–1.76)
Sundström, 2015 [108]	Nested case-control	386/1886		Dairy product, for tertile 3 versus tertile 1, HR 1.12 (0.90–1.41), $P_{\text{trend}} = 0.37$
Hu, 2015 [109]	Cohort study NHS I and II	174,638 women including 913 incident RA cases		Mediterranean diet score (highest tertile versus lowest): All RA, OR 0.94 (0.68–1.29); anti-CCP-positive RA, OR 0.93 (0.64–1.36); RF-positive RA, OR 0.89 (0.63–1.27); smokers, OR 0.71 (0.40–1.25)
				Alternate Mediterranean diet score (aMed), quartile 4 versus quartile 1: All RA, HR 0.98 (0.80–1.20), $P_{\text{trend}} = 0.091$; seropositive RA, HR 1.10 (0.85–1.42), $P_{\text{trend}} = 0.51$; seronegative RA, HR 0.80 (0.57–1.13), $P_{\text{trend}} = 0.60$

Table 3. Cont.

Food Component [Ref]	Study Design	Sample Size (Cases/Controls, Cohort)	Adjusted HR/OR/RR (95% CI) for All RA (Unless Specified Otherwise)	Comments
Hu, 2017 [124]	Cohort study NHS I and II	169,989 women including 1007 RA cases		<p>Dietary quality measured by the 2010 Alternative Healthy Eating Index (AHEI-2010), quartile 4 vs. quartile 1</p> <p>All population: All RA, HR 0.87 (0.73–1.05), $P_{\text{trend}} = 0.15$; seropositive RA, HR 0.92 (0.72–1.16), $P_{\text{trend}} = 0.53$; seronegative RA, HR 0.81 (0.60–1.09), $P_{\text{trend}} = 0.14$</p> <p>Age <55 years: All RA, HR 0.71 (0.54–0.94), $P_{\text{trend}} = 0.009$; seropositive RA, HR 0.65 (0.45–0.92), $P_{\text{trend}} = 0.011$; seronegative RA, HR 0.83 (0.53–1.29), $P_{\text{trend}} = 0.34$</p> <p>Age >55 years: No association</p>
Johansson, 2018 [125]	Case-control EIRA	1721/3667		<p>Mediterranean diet score: All population, OR 0.79 (0.65–0.96); only smokers, OR 0.62 (0.40–0.95)</p>
Sparks, 2019 [126]	Cohort study NHS I and II	173,560 women including 1185 incident RA cases		<p>Empirical inflammatory dietary pattern (EDIP), quartile 4 (most inflammatory) vs. quartile 1 (least inflammatory)</p> <p>All population: All RA, HR 1.07 (0.89–1.28), $P_{\text{trend}} = 0.54$; seropositive RA, HR 1.01 (0.79–1.29), $P_{\text{trend}} = 0.72$; seronegative RA, HR 1.15 (0.86–1.53), $P_{\text{trend}} = 0.59$;</p> <p>Age <55 years: All RA, HR 1.25 (0.94–1.65), $P_{\text{trend}} = 0.09$ Age >55 years: All RA, HR 0.93 (0.72–1.20), $P_{\text{trend}} = 0.49$</p>
Nguyen, 2020 [111]	Cohort study E3N	62,629 women including 480 incident RA cases		<p>Mediterranean diet score, per 1-unit: All RA, HR 0.96 (0.90–1.01); $P = 0.11$; never smokers, HR 1.00 (0.92–1.08), $P = 0.79$; - ever-smokers, HR 0.92 (0.85–0.99), $P = 0.04$</p>

NHS, Nurses' Health Study (USA); IWHHS, Iowa Women's Health Study; EIRA, Swedish Epidemiological Investigation of RA; RR, relative risk; OR, odds ratio; HR, hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval; RF, rheumatoid factor; ACPA, citrullinated peptide antibodies.

5.1. Fish Consumption

Fish consumption has been thought to be associated with a reduced risk of RA, but different studies have led to conflicting results. Potential mechanisms involve omega-3 fatty acids, which have been suggested to lower the risk of developing ACPAs and to prevent the onset of inflammatory arthritis once ACPAs are present [127]. In a case-control study, Shapiro et al. reported a lower risk of incident RA associated with high consumption of broiled and baked fish dishes [102]. However, this association was not found with other fish dishes.

Nevertheless, no association was found in four prospective cohort studies and three other case-control studies [101,104–106,108,109]. In a meta-analysis including 174,701 participants, Di Giuseppe et al. reported a borderline association between fish intake and the risk of RA (≥ 1 serving/week as compared with < 1 , RR 0.71, 95% CI 0.48–1.04).

More recently, in the NHSs I and II, Sparks et al. reported an increased risk of RA associated with fish consumption among women aged 55 and over [110]. However, they identified an interaction between smoking and fish consumption in that ever smokers with frequent fish consumption had only a modestly increased risk of RA as compared with a very high risk in ever-smokers with infrequent fish intakes.

Altogether, the literature regarding a potential association between fish consumption and RA risk is limited and does not allow us to state preventive advice. Potential benefit could be restricted to some high-risk populations, such as ever-smokers.

5.2. Olive Oil, Fruit, and Vegetables

Olive oil and its antioxidant effect have been shown to be beneficial for different health issues, such as cardiovascular diseases and cancers. Olive oil consumption has been associated with a lower risk of RA in two case-control studies [101,103]. However, two prospective cohort studies failed to report such inverse association [104,111].

Regarding fruit and vegetable consumption, two case-control studies reported an inverse association, with high consumptions of cooked vegetables (OR 0.39 for quartile 4 as compared with quartile 1, 95% CI 0.20–0.77, $P_{\text{trend}} = 0.001$) [103], or fruit (OR 0.7 for tertile 3 versus tertile 1, 95% CI 0.4–1.3, $P_{\text{trend}} = 0.03$) [112]. However, recent case-control and cohort studies failed to find any association [104,109,111]. Thus, available evidence is insufficient to recommend fruit and vegetable consumption to reduce RA risk.

5.3. Meat Consumption

Although an increased intake of red meat could be associated with cancer and cardiovascular risks, there is little evidence for a role in RA risk.

Pattison et al. [112] reported the first prospective investigation of red meat and risk for inflammatory polyarthritis and concluded that higher intakes of both red meat and protein increased the risk for inflammatory polyarthritis. However, they acknowledged that it remained unclear whether the observed associations were causative or whether meat consumption was a marker for other lifestyle factors. Since then, many different prospective cohort studies have investigated meat (overall, processed meat, poultry, and red meat), and have shown no association with the risk of RA [104,105,108,111,113].

5.4. Coffee, Tea, and Beverages

Over the last decades, many studies have investigated a potential link between consumption of coffee, tea, and other beverages and the risk of RA.

In a cross-sectional study [114], consumption of ≥ 4 cups of coffee per day was associated with an increased risk of RF-positive RA (RR 2.20, 95% CI 1.13–4.27). Associations were similar with decaffeinated coffee (RR 2.64, 95% CI 1.46–4.79), especially among RF-positive patients [115]. Associations remained after adjustment for smoking status. Although those results were not

reproducibly found in other publications [104,116,118], a meta-analysis of five studies reported a positive association between coffee consumption and RA risk (RR 2.43, 95% CI 1.06–5.55); the association was restricted to RF-positive RA (RR 1.33, 95% CI 1.16–1.52), but not with RF-negative RA (RR 1.09, 95% CI 0.88–1.35), suggesting potentially different underlying mechanisms [117].

Regarding tea consumption, the consumption of three cups or more per day has been associated with a lower risk of RA in one prospective study (RR 0.39, 95% CI 0.16–0.95) [115], but not confirmed in other prospective studies and in a meta-analysis [115,117].

A moderate consumption of alcohol has been found inversely associated with RA in several studies [119–121]. In the Swedish Mammography Cohort, Di Giuseppe et al. reported a statically significant 37% decrease in the risk of RA among women who drank four or more glasses of alcohol per week as compared with women who drank one glass or less (RR 0.63, 95% CI 0.42–0.96) [119]. In the NHSs I and II, Lu et al. also reported an inverse association between moderate alcohol consumption (5–10 g/day) as compared with no use (HR 0.78, 95% CI 0.61–1.00), this association being stronger for seropositive RA cases. Those results were confirmed in a meta-analysis involving 195,095 participants including 1878 RA cases, reporting an inverse association between low to moderate alcohol consumption and RA risk (RR 0.86, 95% CI 0.78–0.94), and providing some evidence of a nonlinear inverse relationship [120]. Recently, in the Swedish Epidemiologic Investigations of RA (EIRA) involving 3353 cases and 2836 matched controls, Hedström et al. reported a dose-dependent inverse association between low and moderate alcohol and RA risk as compared with no consumption (OR 0.57, 95% CI 0.49–0.66 and OR 0.49, 95% CI 0.41–0.58, respectively) [123]. Interestingly, non-drinking and the presence of HLA-DRB1 SE interacted to increase the risk for ACPA-positive RA, independent of smoking habits. However, physicians should consider the potential risks of alcohol before providing recommendations.

Finally, some studies have suggested an increased risk of RA with the consumption of sugar-sweetened soda, sometimes limited to seropositive RA (HR 1.63, 95% CI 1.15–2.30) [122].

5.5. Dietary Patterns

Recently, dietary pattern analysis has emerged as an alternative approach for examining the relationship between individual food items and the risk of disease. Indeed, because of the complexity of dietary habits and the interactions among foods and nutrients, examining the overall effect of diet, using dietary patterns derived from factor or cluster analysis, or dietary quality indices, could be a more realistic approach for investigating the risk of disease [128].

The Mediterranean diet (MD), widespread in Southern European countries, mainly consists of olive oil, cereal products, fresh or dried fruit and vegetables, nuts, fish, and a moderate amount of dairy, meat, and wine. This diet has been associated with significant reductions of overall mortality, as well as cardiovascular and neoplastic diseases [129]. Four studies have investigated the association between the MD and RA risk. In a Swedish nested case-control study, Sundström et al. found no association between the MD score and RA, although there was some non-statistically significant risk reduction among smokers [108]. More recently, a case-control study from the Swedish Epidemiological Investigation of RA reported an inverse association between the MD score and RA risk (OR 0.79, 95% CI 0.65–0.96) [125]. In the NHSs I and II, Hu et al. did not find any association between the alternate MD score (which does not include dairy products) and the risk of RA. However, those results might only apply to American women, whose dietary habits could differ from those of European countries [109]. Our team investigated the association between the MD and RA risk in the E3N (Etude Epidémiologique auprès de femmes de la Mutuelle générale de l'Éducation nationale) cohort study of French women [111]. There was no association overall, but in ever-smokers, there was a significant trend towards a reduced risk of RA with a higher MD score. We hypothesized that the pro-oxidant effect of smoking could be balanced by the antioxidant effect of the MD.

Other dietary patterns have also been investigated such as diet quality, evaluated by the 2010 Alternative Healthy Index (AHA1-2010), which is a dietary quality score based on recent dietary

guidelines for Americans, and is composed of 11 foods and nutrients that have been consistently inversely associated with risk of chronic diseases. In the NHS I and II, Hu et al. suggested that a long-term adherence to a healthy dietary pattern may reduce RA risk in women, particularly the risk of a seropositive RA diagnosis before the age of 55 years [124].

In addition, Sparks et al. investigated, in the same cohort, the associations among the Empirical Dietary Inflammatory Pattern (EDIP), including 18 anti- and pro-inflammatory food/beverage groups weighted by correlations with plasma inflammatory biomarkers [126]. Among women ≤ 55 years, increasing EDIP was associated with an increased risk of RA, and specifically seropositive RA. However, no association was found among women over 55 years old.

6. Conclusions

To date, smoking has been reproducibly demonstrated to trigger the emergence of RA, particularly in genetically predisposed individuals.

Regarding other inhalants, silica is the most robust non-smoking inhalant risk factor for RA with potential interaction with smoking and both would share the same pulmonary mucosal and systemic inflammation hypothesis. The literature is sparse or conflicting for other inhalants such as pesticides, other occupational inhalants, and air pollution because of difficulties in precisely measuring the level of exposure. To establish an independent relationship with RA, future studies investigating the association between inhalants and RA need to carefully account for timing of exposures and smoking duration and intensity (and not only smoking status) in the analyses.

Despite numerous studies investigating potential associations among individual reproductive factors and RA risk, the role of female hormones on the risk of RA remains unclear. Bias and methodological issues (including failure to adjust on smoking) could explain some discrepancies. Each lifetime reproductive event is associated with changes in hormonal levels, either increased (early menarche, late menopause, parity, PMH, and oral contraception use) or decreased (postpartum period, early menopause, late menarche, and anti-estrogen agent treatment). Assessing cumulative hormonal exposures, and taking into account lifetime reproductive events, may be an interesting approach to study female hormonal exposures.

There have been numerous studies that have investigated the association between diet and RA, and many of them have shown conflicting results. A high consumption of coffee seems to be associated with an increased risk of RA, and a moderate consumption of alcohol is inversely associated with the risk of RA, there is less evidence regarding other food groups. However, some associations could be restricted to some populations (≤ 55 year-old women, ever-smokers) or be limited to seropositive RA. Nevertheless, studying associations among RA and some dietary patterns, such as inflammatory dietary index, a Mediterranean diet, or diet quality indices, might be more accurate, and some associations among those patterns and RA risk have been found. These results could be used for individuals at high risk of developing RA (i.e., RA relatives or subjects with ACPA positivity) who could modify their diets in addition to correcting major risk factors such as smoking.

Author Contributions: Conceptualization, C.S., Y.N. and R.S.; methodology, C.S., Y.N. and R.S.; resources, C.S., Y.N. and R.S.; data curation, C.S., Y.N. and R.S.; writing—original draft preparation, C.S., Y.N. and R.S.; writing—review and editing, C.S., Y.N. and R.S.; supervision, M.-C.B.-R. and R.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Nielen, M.M.J.; van Schaardenburg, D.; Reesink, H.W.; van de Stadt, R.J.; van der Horst-Bruinsma, I.E.; de Koning, M.H.M.T.; Habibuw, M.R.; Vandenbroucke, J.P.; Dijkmans, B.A.C. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: A study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum.* **2004**, *50*, 380–386. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Alpizar-Rodríguez, D.; Pluchino, N.; Canny, G.; Gabay, C.; Finckh, A. The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* **2017**, *56*, 1254–1263. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- GEO-RA Group. Latitude gradient influences the age of onset of rheumatoid arthritis: A worldwide survey. *Clin. Rheumatol.* **2017**, *36*, 485–497. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Vieira, V.M.; Hart, J.E.; Webster, T.F.; Weinberg, J.; Puett, R.; Laden, F.; Costenbader, K.H.; Karlson, E.W. Association between residences in U.S. northern latitudes and rheumatoid arthritis: A spatial analysis of the Nurses' Health Study. *Environ. Health Perspect.* **2010**, *118*, 957–961. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Bengtsson, C.; Nordmark, B.; Klareskog, L.; Lundberg, I.; Alfredsson, L. EIRA Study Group Socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis: Results from the Swedish EIRA study. *Ann. Rheum. Dis.* **2005**, *64*, 1588–1594. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Di Giuseppe, D.; Discacciati, A.; Orsini, N.; Wolk, A. Cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis: A dose-response meta-analysis. *Arthritis Res. Ther.* **2014**, *16*, R61. [[CrossRef](#)]
- Costenbader, K.H.; Feskanich, D.; Mandl, L.A.; Karlson, E.W. Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. *Am. J. Med.* **2006**, *119*, e1–e9. [[CrossRef](#)]
- Stolt, P.; Bengtsson, C.; Nordmark, B.; Lindblad, S.; Lundberg, I.; Klareskog, L.; Alfredsson, L. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: Results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann. Rheum. Dis.* **2003**, *62*, 835–841. [[CrossRef](#)]
- Criswell, L.A.; Merlino, L.A.; Cerhan, J.R.; Mikuls, T.R.; Mudano, A.S.; Burma, M.; Folsom, A.R.; Saag, K.G. Cigarette smoking and the risk of rheumatoid arthritis among postmenopausal women: Results from the Iowa Women's Health Study. *Am. J. Med.* **2002**, *112*, 465–471. [[CrossRef](#)]
- Di Giuseppe, D.; Orsini, N.; Alfredsson, L.; Askling, J.; Wolk, A. Cigarette smoking and smoking cessation in relation to risk of rheumatoid arthritis in women. *Arthritis Res. Ther.* **2013**, *15*, R56. [[CrossRef](#)]
- Voigt, L.F.; Koepsell, T.D.; Nelson, J.L.; Dugowson, C.E.; Daling, J.R. Smoking, obesity, alcohol consumption, and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiol. Camb. Mass* **1994**, *5*, 525–532.
- Hutchinson, D.; Shepstone, L.; Moots, R.; Lear, J.T.; Lynch, M.P. Heavy cigarette smoking is strongly associated with rheumatoid arthritis (RA), particularly in patients without a family history of RA. *Ann. Rheum. Dis.* **2001**, *60*, 223–227. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Reckner Olsson, A.; Skogh, T.; Wingren, G. Comorbidity and lifestyle, reproductive factors, and environmental exposures associated with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **2001**, *60*, 934–939. [[CrossRef](#)]
- Pedersen, M.; Jacobsen, S.; Klarlund, M.; Pedersen, B.V.; Wiik, A.; Wohlfahrt, J.; Frisch, M. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res. Ther.* **2006**, *8*, R133. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Mikuls, T.R.; Sayles, H.; Yu, F.; Levan, T.; Gould, K.A.; Thiele, G.M.; Conn, D.L.; Jonas, B.L.; Callahan, L.F.; Smith, E.; et al. Associations of cigarette smoking with rheumatoid arthritis in African Americans. *Arthritis Rheum.* **2010**, *62*, 3560–3568. [[CrossRef](#)]
- Yahya, A.; Bengtsson, C.; Lai, T.C.; Larsson, P.T.; Mustafa, A.N.; Abdullah, N.A.; Muhamad, N.; Hussein, H.; Klareskog, L.; Alfredsson, L.; et al. Smoking is associated with an increased risk of developing ACPA-positive but not ACPA-negative rheumatoid arthritis in Asian populations: Evidence from the Malaysian MyEIRA case-control study. *Mod. Rheumatol.* **2012**, *22*, 524–531. [[CrossRef](#)]
- Hedström, A.K.; Stawiarz, L.; Klareskog, L.; Alfredsson, L. Smoking and susceptibility to rheumatoid arthritis in a Swedish population-based case-control study. *Eur. J. Epidemiol.* **2018**, *33*, 415–423. [[CrossRef](#)]
- Liu, X.; Tedeschi, S.K.; Barbaiya, M.; Leatherwood, C.L.; Speyer, C.B.; Lu, B.; Costenbader, K.H.; Karlson, E.W.; Sparks, J.A. Impact and Timing of Smoking Cessation on Reducing Risk of Rheumatoid Arthritis Among Women in the Nurses' Health Studies. *Arthritis Care Res.* **2019**, *71*, 914–924. [[CrossRef](#)]
- Källberg, H.; Ding, B.; Padyukov, L.; Bengtsson, C.; Rönnelid, J.; Klareskog, L.; Alfredsson, L. Smoking is a major preventable risk factor for Rheumatoid arthritis Estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann. Rheum. Dis.* **2011**, *70*, 508–511. [[CrossRef](#)]

20. Van der Helm-van Mil, A.H.M.; Verpoort, K.N.; Breedveld, F.C.; Huizinga, T.W.J.; Toes, R.E.M.; de Vries, R.R.P. The HLA-DRB1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and are not an independent risk factor for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **2006**, *54*, 1117–1121. [[CrossRef](#)]
21. Karlson, E.W.; Chang, S.-C.; Cui, J.; Chibnik, L.B.; Fraser, P.A.; De Vivo, I.; Costenbader, K.H. Gene-environment interaction between HLA-DRB1 shared epitope and heavy cigarette smoking in predicting incident rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **2010**, *69*, 54–60. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Linn-Rasker, S.P.; van der Helm-van Mil, A.H.M.; van Gaalen, F.A.; Kloppenburg, M.; de Vries, R.R.P.; le Cessie, S.; Breedveld, F.C.; Toes, R.E.M.; Huizinga, T.W.J. Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Ann. Rheum. Dis.* **2006**, *65*, 366–371. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Padyukov, L.; Silva, C.; Stolt, P.; Alfredsson, L.; Klareskog, L. A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **2004**, *50*, 3085–3092. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Lee, H.-S.; Irigoyen, P.; Kern, M.; Lee, A.; Batliwalla, F.; Khalili, H.; Wolfe, F.; Lum, R.F.; Massarotti, E.; Weisman, M.; et al. Interaction between smoking, the shared epitope, and anti-cyclic citrullinated peptide: A mixed picture in three large North American rheumatoid arthritis cohorts. *Arthritis Rheum.* **2007**, *56*, 1745–1753. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Klareskog, L.; Stolt, P.; Lundberg, K.; Källberg, H.; Bengtsson, C.; Grunewald, J.; Rönnelid, J.; Erlandsson Harris, H.; Ulfgren, A.-K.; Rantapää-Dahlqvist, S.; et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: Smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* **2006**, *54*, 38–46. [[CrossRef](#)]
26. Holers, V.M.; Demoruelle, M.K.; Kuhn, K.A.; Buckner, J.H.; Robinson, W.H.; Okamoto, Y.; Norris, J.M.; Deane, K.D. Rheumatoid arthritis and the mucosal origins hypothesis: Protection turns to destruction. *Nat. Rev. Rheumatol.* **2018**, *14*, 542–557. [[CrossRef](#)]
27. Sparks, J.A.; Karlson, E.W. The Roles of Cigarette Smoking and the Lung in the Transitions Between Phases of Preclinical Rheumatoid Arthritis. *Curr. Rheumatol. Rep.* **2016**, *18*, 15. [[CrossRef](#)]
28. Catrina, A.I.; Ytterberg, A.J.; Reynisdottir, G.; Malmström, V.; Klareskog, L. Lungs, joints and immunity against citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* **2014**, *10*, 645–653. [[CrossRef](#)]
29. Deane, K.D.; Demoruelle, M.K.; Kelmenson, L.B.; Kuhn, K.A.; Norris, J.M.; Holers, V.M. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **2017**, *31*, 3–18. [[CrossRef](#)]
30. Lee, Y.H.; Rho, Y.H.; Choi, S.J.; Ji, J.D.; Song, G.G.; Nath, S.K.; Harley, J.B. The PTPN22 C1858T functional polymorphism and autoimmune diseases—a meta-analysis. *Rheumatology* **2007**, *46*, 49–56. [[CrossRef](#)]
31. Costenbader, K.H.; Chang, S.-C.; De Vivo, I.; Plenge, R.; Karlson, E.W. Genetic polymorphisms in PTPN22, PADI-4, and CTLA-4 and risk for rheumatoid arthritis in two longitudinal cohort studies: Evidence of gene-environment interactions with heavy cigarette smoking. *Arthritis Res. Ther.* **2008**, *10*, R52. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Michou, L.; Teixeira, V.H.; Pierlot, C.; Lasbleiz, S.; Bardin, T.; Dieudé, P.; Prum, B.; Cornélis, F.; Petit-Teixeira, E. Associations between genetic factors, tobacco smoking and autoantibodies in familial and sporadic rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **2008**, *67*, 466–470. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Mahdi, H.; Fisher, B.A.; Källberg, H.; Plant, D.; Malmström, V.; Rönnelid, J.; Charles, P.; Ding, B.; Alfredsson, L.; Padyukov, L.; et al. Specific interaction between genotype, smoking and autoimmunity to citrullinated α -enolase in the etiology of rheumatoid arthritis. *Nat. Genet.* **2009**, *41*, 1319–1324. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Johansson, M.; Arlestig, L.; Hallmans, G.; Rantapää-Dahlqvist, S. PTPN22 polymorphism and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in combination strongly predicts future onset of rheumatoid arthritis and has a specificity of 100% for the disease. *Arthritis Res. Ther.* **2006**, *8*, R19. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Salliot, C.; Dawidowicz, K.; Lukas, C.; Guedj, M.; Paccard, C.; Benessiano, J.; Dougados, M.; Nicaise, P.; Meyer, O.; Dieudé, P. PTPN22 R620W genotype-phenotype correlation analysis and gene-environment interaction study in early rheumatoid arthritis: Results from the ESPOIR cohort. *Rheumatology* **2011**, *50*, 1802–1808. [[CrossRef](#)]

36. Kochi, Y.; Thabet, M.M.; Suzuki, A.; Okada, Y.; Doha, N.A.; Toes, R.E.M.; Huizinga, T.W.J.; Myouzen, K.; Kubo, M.; Yamada, R.; et al. PADI4 polymorphism predisposes male smokers to rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **2011**, *70*, 512–515. [[CrossRef](#)]
37. Hedström, A.K.; Klareskog, L.; Alfredsson, L. Exposure to passive smoking and rheumatoid arthritis risk: Results from the Swedish EIRA study. *Ann. Rheum. Dis.* **2018**, *77*, 970–972. [[CrossRef](#)]
38. Kronzer, V.L.; Crowson, C.S.; Sparks, J.A.; Vassallo, R.; Davis, J.M. Investigating Asthma, Allergic Disease, Passive Smoke Exposure, and Risk of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* **2019**, *71*, 1217–1224. [[CrossRef](#)]
39. Seror, R.; Henry, J.; Gusto, G.; Aubin, H.-J.; Boutron-Ruault, M.-C.; Mariette, X. Passive smoking in childhood increases the risk of developing rheumatoid arthritis. *Rheumatology* **2019**, *58*, 1154–1162. [[CrossRef](#)]
40. Jaakkola, J.J.K.; Gissler, M. Maternal smoking in pregnancy as a determinant of rheumatoid arthritis and other inflammatory polyarthropathies during the first 7 years of life. *Int. J. Epidemiol.* **2005**, *34*, 664–671. [[CrossRef](#)]
41. Crowson, C.S.; Matteson, E.L.; Myasoedova, E.; Michet, C.J.; Ernste, F.C.; Warrington, K.J.; Davis, J.M.; Hunder, G.G.; Thorneau, T.M.; Gabriel, S.E. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* **2011**, *63*, 633–639. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Klockars, M.; Koskela, R.S.; Järvinen, E.; Kolari, P.J.; Rossi, A. Silica exposure and rheumatoid arthritis: A follow up study of granite workers 1940–81. *Br. Med. J. Clin. Res. Ed.* **1987**, *294*, 997–1000. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Turner, S.; Cherry, N. Rheumatoid arthritis in workers exposed to silica in the pottery industry. *Occup. Environ. Med.* **2000**, *57*, 443–447. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Olsson, A.R.; Skogh, T.; Axelson, O.; Wingren, G. Occupations and exposures in the work environment as determinants for rheumatoid arthritis. *Occup. Environ. Med.* **2004**, *61*, 233–238. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Stolt, P.; Källberg, H.; Lundberg, I.; Sjögren, B.; Klareskog, L.; Alfredsson, L. Silica exposure is associated with increased risk of developing rheumatoid arthritis: Results from the Swedish EIRA study. *Ann. Rheum. Dis.* **2005**, *64*, 582–586. [[CrossRef](#)]
46. Stolt, P.; Yahya, A.; Bengtsson, C.; Källberg, H.; Rönnelid, J.; Lundberg, I.; Klareskog, L.; Alfredsson, L. EIRA Study Group Silica exposure among male current smokers is associated with a high risk of developing ACPA-positive rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **2010**, *69*, 1072–1076. [[CrossRef](#)]
47. Yahya, A.; Bengtsson, C.; Larsson, P.; Too, C.L.; Mustafa, A.N.; Abdullah, N.A.; Muhamad, N.A.; Klareskog, L.; Murad, S.; Alfredsson, L. Silica exposure is associated with an increased risk of developing ACPA-positive rheumatoid arthritis in an Asian population: Evidence from the Malaysian MyEIRA case-control study. *Mod. Rheumatol.* **2014**, *24*, 271–274. [[CrossRef](#)]
48. Blanc, P.D.; Järholm, B.; Torén, K. Prospective risk of rheumatologic disease associated with occupational exposure in a cohort of male construction workers. *Am. J. Med.* **2015**, *128*, 1094–1101. [[CrossRef](#)]
49. Ilar, A.; Gustavsson, P.; Wiebert, P.; Alfredsson, L. Occupational exposure to organic dusts and risk of developing rheumatoid arthritis: Findings from a Swedish population-based case-control study. *RMD Open* **2019**, *5*, e001049. [[CrossRef](#)]
50. Schmajuk, G.; Trupin, L.; Yelin, E.; Blanc, P.D. Prevalence of Arthritis and Rheumatoid Arthritis in Coal Mining Counties of the United States. *Arthritis Care Res.* **2019**, *71*, 1209–1215. [[CrossRef](#)]
51. Too, C.L.; Muhamad, N.A.; Ilar, A.; Padyukov, L.; Alfredsson, L.; Klareskog, L.; Murad, S.; Bengtsson, C. Occupational exposure to textile dust increases the risk of rheumatoid arthritis: Results from a Malaysian population-based case-control study. *Ann. Rheum. Dis.* **2016**, *75*, 997–1002. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Sverdrup, B.; Källberg, H.; Bengtsson, C.; Lundberg, I.; Padyukov, L.; Alfredsson, L.; Klareskog, L. Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis Study Group Association between occupational exposure to mineral oil and rheumatoid arthritis: Results from the Swedish EIRA case-control study. *Arthritis Res. Ther.* **2005**, *7*, R1296–R1303. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Hjuler Boudigaard, S.; Stokholm, Z.A.; Vestergaard, J.M.; Mohr, M.S.; Søndergaard, K.; Torén, K.; Schlünssen, V.; Kolstad, H.A. A follow-up study of occupational styrene exposure and risk of autoimmune rheumatic diseases. *Occup. Environ. Med.* **2020**, *77*, 64–69. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Meyer, A.; Sandler, D.P.; Beane Freeman, L.E.; Hofmann, J.N.; Parks, C.G. Pesticide Exposure and Risk of Rheumatoid Arthritis among Licensed Male Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study. *Environ. Health Perspect.* **2017**, *125*. [[CrossRef](#)]

55. Parks, C.G.; Hoppin, J.A.; De Roos, A.J.; Costenbader, K.H.; Alavanja, M.C.; Sandler, D.P. Rheumatoid Arthritis in Agricultural Health Study Spouses: Associations with Pesticides and Other Farm Exposures. *Environ. Health Perspect.* **2016**, *124*, 1728–1734. [[CrossRef](#)]
56. De Roos, A.J.; Cooper, G.S.; Alavanja, M.C.; Sandler, D.P. Rheumatoid Arthritis among Women in the Agricultural Health Study: Risk Associated with Farming Activities and Exposures. *Ann. Epidemiol.* **2005**, *15*, 762–770. [[CrossRef](#)]
57. Parks, C.G.; D'Aloisio, A.A.; Sandler, D.P. Childhood Residential and Agricultural Pesticide Exposures in Relation to Adult-Onset Rheumatoid Arthritis in Women. *Am. J. Epidemiol.* **2018**, *187*, 214–223. [[CrossRef](#)]
58. Parks, C.G.; Meyer, A.; Beane Freeman, L.E.; Hofmann, J.N.; Sandler, D.P. Farming tasks and the development of rheumatoid arthritis in the agricultural health study. *Occup. Environ. Med.* **2019**, *76*, 243–249. [[CrossRef](#)]
59. Ilar, A.; Alfredsson, L.; Wiebert, P.; Klareskog, L.; Bengtsson, C. Occupation and Risk of Developing Rheumatoid Arthritis: Results From a Population-Based Case–Control Study. *Arthritis Care Res.* **2018**, *70*, 499–509. [[CrossRef](#)]
60. Reckner Olsson, Å.; Skogh, T.; Wingren, G. Occupational determinants for rheumatoid arthritis. *Scand. J. Work. Environ. Health* **2000**, *26*, 243–249. [[CrossRef](#)]
61. Cappelletti, R.; Ceppi, M.; Claudatus, J.; Gennaro, V. Health status of male steel workers at an electric arc furnace (EAF) in Trentino, Italy. *J. Occup. Med. Toxicol. Lond. Engl.* **2016**, *11*, 7. [[CrossRef](#)]
62. Lundberg, I.; Alfredsson, L.; Plato, N.; Sverdrup, B.; Klareskog, L.; Kleinau, S. Occupation, Occupational Exposure to Chemicals and Rheumatological Disease: A register based cohort study. *Scand. J. Rheumatol.* **1994**, *23*, 305–310. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
63. Noonan, C.W.; Pfau, J.C.; Larson, T.C.; Spence, M.R. Nested case-control study of autoimmune disease in an asbestos-exposed population. *Environ. Health Perspect.* **2006**, *114*, 1243–1247. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. Jones, K.A.; Smith, B.; Granado, N.S.; Boyko, E.J.; Gackstetter, G.D.; Ryan, M.A.K.; Phillips, C.J.; Smith, T.C. Millennium Cohort Study Team Newly reported lupus and rheumatoid arthritis in relation to deployment within proximity to a documented open-air burn pit in Iraq. *J. Occup. Environ. Med.* **2012**, *54*, 698–707. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Hart, J.E.; Laden, F.; Puett, R.C.; Costenbader, K.H.; Karlson, E.W. Exposure to traffic pollution and increased risk of rheumatoid arthritis. *Environ. Health Perspect.* **2009**, *117*, 1065–1069. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. De Roos, A.J.; Koehoorn, M.; Tamburic, L.; Davies, H.W.; Brauer, M. Proximity to traffic, ambient air pollution, and community noise in relation to incident rheumatoid arthritis. *Environ. Health Perspect.* **2014**, *122*, 1075–1080. [[CrossRef](#)]
67. Shin, J.; Lee, J.; Lee, J.; Ha, E.-H. Association between Exposure to Ambient Air Pollution and Rheumatoid Arthritis in Adults. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2019**, *16*. [[CrossRef](#)]
68. Hart, J.E.; Källberg, H.; Laden, F.; Costenbader, K.H.; Yanosky, J.D.; Klareskog, L.; Alfredsson, L.; Karlson, E.W. Ambient air pollution exposures and risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* **2013**, *65*, 1190–1196. [[CrossRef](#)]
69. Hart, J.E.; Källberg, H.; Laden, F.; Bellander, T.; Costenbader, K.H.; Holmqvist, M.; Klareskog, L.; Alfredsson, L.; Karlson, E.W. Ambient air pollution exposures and risk of rheumatoid arthritis: Results from the Swedish EIRA case-control study. *Ann. Rheum. Dis.* **2013**, *72*, 888–894. [[CrossRef](#)]
70. Chang, K.-H.; Hsu, C.-C.; Muo, C.-H.; Hsu, C.Y.; Liu, H.-C.; Kao, C.-H.; Chen, C.-Y.; Chang, M.-Y.; Hsu, Y.-C. Air pollution exposure increases the risk of rheumatoid arthritis: A longitudinal and nationwide study. *Environ. Int.* **2016**, *94*, 495–499. [[CrossRef](#)]
71. Vihlborg, P.; Bryngelsson, I.-L.; Andersson, L.; Graff, P. Risk of sarcoidosis and seropositive rheumatoid arthritis from occupational silica exposure in Swedish iron foundries: A retrospective cohort study. *BMJ Open* **2017**, *7*, e016839. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
72. Zeng, P.; Chen, Z.; Klareskog, L.; Alfredsson, L.; Bengtsson, C.; Jiang, X. Amount of smoking, duration of smoking cessation and their interaction with silica exposure in the risk of rheumatoid arthritis among males: Results from the Swedish Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis (EIRA) study. *Ann. Rheum. Dis.* **2018**, *77*, 1238–1241. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
73. Koureas, M.; Rachiotis, G.; Tsakalof, A.; Hadjichristodoulou, C. Increased Frequency of Rheumatoid Arthritis and Allergic Rhinitis among Pesticide Sprayers and Associations with Pesticide Use. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2017**, *14*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

74. Parks, C.G.; Walitt, B.T.; Pettinger, M.; Chen, J.-C.; de Roos, A.J.; Hunt, J.; Sarto, G.; Howard, B.V. Insecticide use and risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in the Women's Health Initiative Observational Study. *Arthritis Care Res.* **2011**, *63*, 184–194. [[CrossRef](#)]
75. Li, X.; Sundquist, J.; Sundquist, K. Socioeconomic and occupational risk factors for rheumatoid arthritis: A nationwide study based on hospitalizations in Sweden. *J. Rheumatol.* **2008**, *35*, 986–991.
76. Miller-Archie, S.A.; Izmirly, P.M.; Berman, J.R.; Brite, J.; Walker, D.J.; Dasilva, R.C.; Petrsoric, L.J.; Cone, J.E. Systemic Autoimmune Disease Among Adults Exposed to the September 11, 2001 Terrorist Attack. *Arthritis Rheumatol.* **2020**, *72*, 849–859. [[CrossRef](#)]
77. Karlson, E.; Mandl, L.; Hankinson, S.; Grodstein, F. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Rheum.* **2004**, *50*, 3458–3467. [[CrossRef](#)]
78. Merlino, L.A.; Cerhan, J.R.; Criswell, L.A.; Mikuls, T.R.; Saag, K.G. Estrogen and other female reproductive risk factors are not strongly associated with the development of rheumatoid arthritis in elderly women. *Semin. Arthritis Rheum.* **2003**, *33*, 72–82. [[CrossRef](#)]
79. Pikwer, M.; Bergström, U.; Nilsson, J.-Å.; Jacobsson, L.; Turesson, C. Early menopause is an independent predictor of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **2012**, *71*, 378–381. [[CrossRef](#)]
80. Jørgensen, K.T.; Pedersen, B.V.; Jacobsen, S.; Biggar, R.J.; Frisch, M. National cohort study of reproductive risk factors for rheumatoid arthritis in Denmark: A role for hyperemesis, gestational hypertension and pre-eclampsia? *Ann. Rheum. Dis.* **2010**, *69*, 358–363. [[CrossRef](#)]
81. Guthrie, K.A.; Dugowson, C.E.; Voigt, L.F.; Koepsell, T.D.; Nelson, J.L. Does pregnancy provide vaccine-like protection against rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* **2010**, *62*, 1842–1848. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
82. Silman, A.; Kay, A.; Brennan, P. Timing of pregnancy in relation to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **1992**, *35*, 152–155. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
83. Orellana, C.; Wedrén, S.; Källberg, H.; Holmqvist, M.; Karlson, E.W.; Alfredsson, L.; Bengtsson, C. EIRA Study Group Parity and the risk of developing rheumatoid arthritis: Results from the Swedish Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis study. *Ann. Rheum. Dis.* **2014**, *73*, 752–755. [[CrossRef](#)]
84. Peschken, C.A.; Robinson, D.B.; Hitchon, C.A.; Smolik, I.; Hart, D.; Bernstein, C.N.; El-Gabalawy, H.S. Pregnancy and the risk of rheumatoid arthritis in a highly predisposed North American Native population. *J. Rheumatol.* **2012**, *39*, 2253–2260. [[CrossRef](#)]
85. Adab, P.; Jiang, C.Q.; Rankin, E.; Tsang, Y.W.; Lam, T.H.; Barlow, J.; Thomas, G.N.; Zhang, W.S.; Cheng, K.K. Breastfeeding practice, oral contraceptive use and risk of rheumatoid arthritis among Chinese women: The Guangzhou Biobank Cohort Study. *Rheumatology* **2014**, *53*, 860–866. [[CrossRef](#)]
86. Berglin, E.; Kokkonen, H.; Einarsdottir, E.; Agren, A.; Rantapää Dahlqvist, S. Influence of female hormonal factors, in relation to autoantibodies and genetic markers, on the development of rheumatoid arthritis in northern Sweden: A case-control study. *Scand. J. Rheumatol.* **2010**, *39*, 454–460. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
87. Orellana, C.; Saevarsdottir, S.; Klareskog, L.; Karlson, E.W.; Alfredsson, L.; Bengtsson, C. Oral contraceptives, breastfeeding and the risk of developing rheumatoid arthritis: Results from the Swedish EIRA study. *Ann. Rheum. Dis.* **2017**, *76*, 1845–1852. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
88. Harris, H.R.; Costenbader, K.H.; Mu, F.; Kvaskoff, M.; Malspeis, S.; Karlson, E.W.; Missmer, S.A. Endometriosis and the risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Nurses' Health Study II. *Ann. Rheum. Dis.* **2016**, *75*, 1279–1284. [[CrossRef](#)]
89. Bengtsson, C.; Malspeis, S.; Orellana, C.; Sparks, J.A.; Costenbader, K.H.; Karlson, E.W. Association Between Menopausal Factors and the Risk of Seronegative and Seropositive Rheumatoid Arthritis: Results From the Nurses' Health Studies. *Arthritis Care Res.* **2017**, *69*, 1676–1684. [[CrossRef](#)]
90. Pedersen, M.; Jacobsen, S.; Garred, P.; Madsen, H.O.; Klarlund, M.; Svejgaard, A.; Pedersen, B.V.; Wohlfahrt, J.; Frisch, M. Strong combined gene-environment effects in anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis: A nationwide case-control study in Denmark. *Arthritis Rheum.* **2007**, *56*, 1446–1453. [[CrossRef](#)]
91. Chen, J.Y.; Ballou, S.P. The effect of antiestrogen agents on risk of autoimmune disorders in patients with breast cancer. *J. Rheumatol.* **2015**, *42*, 55–59. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
92. Caprioli, M.; Carrara, G.; Sakellariou, G.; Silvagni, E.; Scirè, C.A. Influence of aromatase inhibitors therapy on the occurrence of rheumatoid arthritis in women with breast cancer: Results from a large population-based study of the Italian Society for Rheumatology. *RMD Open* **2017**, *3*, e000523. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

93. Alpizar-Rodriguez, D.; Mueller, R.B.; Möller, B.; Dudler, J.; Ciurea, A.; Zufferey, P.; Kyburz, D.; Walker, U.A.; von Mühlengen, I.; Roux-Lombard, P.; et al. Female hormonal factors and the development of anti-citrullinated protein antibodies in women at risk of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* **2017**, *56*, 1579–1585. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
94. Wallenius, M.; Skomsvoll, J.F.; Irgens, L.M.; Salvesen, K.A.; Koldingsnes, W.; Mikkelsen, K.; Kaufmann, C.; Kvien, T.K. Postpartum onset of rheumatoid arthritis and other chronic arthritides: Results from a patient register linked to a medical birth registry. *Ann. Rheum. Dis.* **2010**, *69*, 332–336. [[CrossRef](#)]
95. Ren, L.; Guo, P.; Sun, Q.-M.; Liu, H.; Chen, Y.; Huang, Y.; Cai, X.-J. Number of parity and the risk of rheumatoid arthritis in women: A dose-response meta-analysis of observational studies. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* **2017**, *43*, 1428–1440. [[CrossRef](#)]
96. Chen, H.; Wang, J.; Zhou, W.; Yin, H.; Wang, M. Breastfeeding and Risk of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Metaanalysis. *J. Rheumatol.* **2015**, *42*, 1563–1569. [[CrossRef](#)]
97. Shiges, N.; Kvaskoff, M.; Kirtley, S.; Feng, Q.; Fang, H.; Knight, J.C.; Missmer, S.A.; Rahmioglu, N.; Zondervan, K.T.; Becker, C.M. The association between endometriosis and autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* **2019**, *25*, 486–503. [[CrossRef](#)]
98. Chen, Q.; Jin, Z.; Xiang, C.; Cai, Q.; Shi, W.; He, J. Absence of protective effect of oral contraceptive use on the development of rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Int. J. Rheum. Dis.* **2014**, *17*, 725–737. [[CrossRef](#)]
99. Orellana, C.; Saevarsdottir, S.; Klareskog, L.; Karlson, E.W.; Alfredsson, L.; Bengtsson, C. Postmenopausal hormone therapy and the risk of rheumatoid arthritis: Results from the Swedish EIRA population-based case-control study. *Eur. J. Epidemiol.* **2015**, *30*, 449–457. [[CrossRef](#)]
100. Alpizar-Rodriguez, D.; Lesker, T.R.; Gronow, A.; Gilbert, B.; Raemy, E.; Lamacchia, C.; Gabay, C.; Finckh, A.; Strowig, T. Prevotella copri in individuals at risk for rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **2019**. [[CrossRef](#)]
101. Linos, A.; Kaklamanis, E.; Kontomerkos, A.; Koumantaki, Y.; Gazi, S.; Vaiopoulos, G.; Tsokos, G.C.; Kaklamanis, P. The Effect of Olive Oil and Fish Consumption on Rheumatoid Arthritis—A Case Control Study. *Scand. J. Rheumatol.* **1991**, *20*, 419–426. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
102. Shapiro, J.A.; Koepsell, T.D.; Voigt, L.F.; Dugowson, C.E.; Kestin, M.; Nelson, J.L. Diet and rheumatoid arthritis in women: A possible protective effect of fish consumption. *Epidemiol. Camb. Mass* **1996**, *7*, 256–263. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
103. Linos, A.; Kaklamani, V.G.; Kaklamani, E.; Koumantaki, Y.; Giziaki, E.; Papazoglou, S.; Mantzoros, C.S. Dietary factors in relation to rheumatoid arthritis: A role for olive oil and cooked vegetables? *Am. J. Clin. Nutr.* **1999**, *70*, 1077–1082. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
104. Pedersen, M.; Stripp, C.; Klarlund, M.; Olsen, S.F.; Tjønneland, A.M.; Frisch, M. Diet and risk of rheumatoid arthritis in a prospective cohort. *J. Rheumatol.* **2005**, *32*, 1249–1252.
105. Benito-Garcia, E.; Feskanich, D.; Hu, F.B.; Mandl, L.A.; Karlson, E.W. Protein, iron, and meat consumption and risk for rheumatoid arthritis: A prospective cohort study. *Arthritis Res. Ther.* **2007**, *9*, R16. [[CrossRef](#)]
106. Di Giuseppe, D.; Wallin, A.; Bottai, M.; Askling, J.; Wolk, A. Long-term intake of dietary long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of rheumatoid arthritis: A prospective cohort study of women. *Ann. Rheum. Dis.* **2014**, *73*, 1949–1953. [[CrossRef](#)]
107. Di Giuseppe, D.; Crippa, A.; Orsini, N.; Wolk, A. Fish consumption and risk of rheumatoid arthritis: A dose-response meta-analysis. *Arthritis Res. Ther.* **2014**, *16*, 446. [[CrossRef](#)]
108. Sundström, B.; Johansson, I.; Rantapää-Dahlqvist, S. Diet and alcohol as risk factors for rheumatoid arthritis: A nested case-control study. *Rheumatol. Int.* **2015**, *35*, 533–539. [[CrossRef](#)]
109. Hu, Y.; Costenbader, K.H.; Gao, X.; Hu, F.B.; Karlson, E.W.; Lu, B. Mediterranean diet and incidence of rheumatoid arthritis in women. *Arthritis Care Res.* **2015**, *67*, 597–606. [[CrossRef](#)]
110. Sparks, J.A.; O'Reilly, É.J.; Barbhaiya, M.; Tedeschi, S.K.; Malspeis, S.; Lu, B.; Willett, W.C.; Costenbader, K.H.; Karlson, E.W. Association of fish intake and smoking with risk of rheumatoid arthritis and age of onset: A prospective cohort study. *BMC Musculoskelet. Disord.* **2019**, *20*, 2. [[CrossRef](#)]
111. Nguyen, Y.; Salliot, C.; Gelot, A.; Gambaretti, J.; Mariette, X.; Boutron-Ruault, M.-C.; Seror, R. Mediterranean diet and risk of rheumatoid arthritis: Findings from the French E3N-EPIC cohort study. *Arthritis Rheumatol.* **2020**. [[CrossRef](#)]

112. Pattison, D.J.; Symmons, D.P.M.; Lunt, M.; Welch, A.; Luben, R.; Bingham, S.A.; Khaw, K.-T.; Day, N.E.; Silman, A.J. Dietary risk factors for the development of inflammatory polyarthritis: Evidence for a role of high level of red meat consumption. *Arthritis Rheum.* **2004**, *50*, 3804–3812. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
113. Sundström, B.; Ljung, L.; Di Giuseppe, D. Consumption of Meat and Dairy Products Is Not Associated with the Risk for Rheumatoid Arthritis among Women: A Population-Based Cohort Study. *Nutrients* **2019**, *11*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
114. Heliövaara, M.; Aho, K.; Knekt, P.; Impivaara, O.; Reunanen, A.; Aromaa, A. Coffee consumption, rheumatoid factor, and the risk of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **2000**, *59*, 631–635. [[CrossRef](#)]
115. Mikuls, T.R.; Cerhan, J.R.; Criswell, L.A.; Merlino, L.; Mudano, A.S.; Burma, M.; Folsom, A.R.; Saag, K.G. Coffee, tea, and caffeine consumption and risk of rheumatoid arthritis: Results from the Iowa Women’s Health Study. *Arthritis Rheum.* **2002**, *46*, 83–91. [[CrossRef](#)]
116. Karlson, E.W.; Mandl, L.A.; Aweh, G.N.; Grodstein, F. Coffee consumption and risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **2003**, *48*, 3055–3060. [[CrossRef](#)]
117. Lee, Y.H.; Bae, S.-C.; Song, G.G. Coffee or tea consumption and the risk of rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Clin. Rheumatol.* **2014**, *33*, 1575–1583. [[CrossRef](#)]
118. Lamichhane, D.; Collins, C.; Constantinescu, F.; Walitt, B.; Pettinger, M.; Parks, C.; Howard, B.V. Coffee and Tea Consumption in Relation to Risk of Rheumatoid Arthritis in the Women’s Health Initiative Observational Cohort. *J. Clin. Rheumatol.* **2019**, *25*, 127–132. [[CrossRef](#)]
119. Di Giuseppe, D.; Alfredsson, L.; Bottai, M.; Askling, J.; Wolk, A. Long term alcohol intake and risk of rheumatoid arthritis in women: A population based cohort study. *BMJ* **2012**, *345*, e4230. [[CrossRef](#)]
120. Jin, Z.; Xiang, C.; Cai, Q.; Wei, X.; He, J. Alcohol consumption as a preventive factor for developing rheumatoid arthritis: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann. Rheum. Dis.* **2014**, *73*, 1962–1967. [[CrossRef](#)]
121. Lu, B.; Solomon, D.H.; Costenbader, K.H.; Karlson, E.W. Alcohol Consumption and Risk of Incident Rheumatoid Arthritis in Women: A Prospective Study. *Arthritis Rheumatol.* **2014**, *66*, 1998–2005. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
122. Hu, Y.; Costenbader, K.H.; Gao, X.; Al-Daabil, M.; Sparks, J.A.; Solomon, D.H.; Hu, F.B.; Karlson, E.W.; Lu, B. Sugar-sweetened soda consumption and risk of developing rheumatoid arthritis in women. *Am. J. Clin. Nutr.* **2014**, *100*, 959–967. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
123. Hedström, A.K.; Hössjer, O.; Klareskog, L.; Alfredsson, L. Interplay between alcohol, smoking and HLA genes in RA aetiology. *RMD Open* **2019**, *5*, e000893. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
124. Hu, Y.; Sparks, J.A.; Malspeis, S.; Costenbader, K.H.; Hu, F.B.; Karlson, E.W.; Lu, B. Long-term dietary quality and risk of developing rheumatoid arthritis in women. *Ann. Rheum. Dis.* **2017**, *76*, 1357–1364. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
125. Johansson, K.; Askling, J.; Alfredsson, L.; Di Giuseppe, D. On behalf of the EIRA study group Mediterranean diet and risk of rheumatoid arthritis: A population-based case-control study. *Arthritis Res. Ther.* **2018**, *20*, 175. [[CrossRef](#)]
126. Sparks, J.A.; Barbhaiya, M.; Tedeschi, S.K.; Leatherwood, C.L.; Tabung, F.K.; Speyer, C.B.; Malspeis, S.; Costenbader, K.H.; Karlson, E.W.; Lu, B. Inflammatory dietary pattern and risk of developing rheumatoid arthritis in women. *Clin. Rheumatol.* **2019**, *38*, 243–250. [[CrossRef](#)]
127. Sparks, J.A.; Costenbader, K.H. Rheumatoid arthritis in 2017: Protective dietary and hormonal factors brought to light. *Nat. Rev. Rheumatol.* **2018**, *14*, 71–72. [[CrossRef](#)]
128. Hu, F.B. Dietary pattern analysis: A new direction in nutritional epidemiology. *Curr. Opin. Lipidol.* **2002**, *13*, 3–9. [[CrossRef](#)]
129. Sofi, F.; Macchi, C.; Abbate, R.; Gensini, G.F.; Casini, A. Mediterranean diet and health status: An updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr.* **2014**, *17*, 2769–2782. [[CrossRef](#)]



Annexe 8. Article 5 en révision : Passive smoking in childhood and adulthood and Risk of Rheumatoid Arthritis: Findings From the French E3N-EPIC Cohort Study.

ORIGINAL RESEARCH

Passive smoking in childhood and adulthood and risk of rheumatoid arthritis in women: results from the French E3N cohort study

Yann Nguyen^{1,2}, Carine Salliot^{1,3,5}, Amandine Gelot^{1,4}, Xavier Mariette⁵, Marie-Christine Boutron-Ruault^{*1,4}, Raphaële Seror^{*5}

*Equally contributed

1. Affiliations

¹Centre for Research in Epidemiology and Population Health, (CESP), Institut pour la Santé et la Recherche Médicale (INSERM) U1018, Université Paris-Saclay, Villejuif, France

²Department of Internal Medicine, AP-HP.Nord, Hôpital Beaujon, Université de Paris, Clichy, France

³Department of Rheumatology, Centre Hospitalier Régional d'Orléans, Orléans, France

⁴Gustave Roussy Institute, Villejuif, France

⁵Department of Rheumatology and National Reference Center for Rare Systemic Autoimmune Diseases; AP-HP, Hôpital Bicêtre, Université Paris-Saclay, INSERM UMR1184, Le Kremlin Bicêtre, France.

2.

3. Correspondence and reprint requests to

Dr Marie-Christine Boutron-Ruault, Inserm U1018, Health Across Generations Team, EMT, Institut Gustave Roussy, 114 rue Edouard Vaillant, 94708 Villejuif, France

Tel +33 1 42 11 64 66, Fax: +33 1 42 11 40 00.

Email: marie-christine.boutron@gustaveroussy.fr

Word count: Abstract: 251 words. Main: 2796 words

Keywords: rheumatoid arthritis, smoking, passive smoking

ABSTRACT

Objective: The association between passive smoking exposure in childhood or in adulthood, and the risk of rheumatoid arthritis (RA) has been incompletely investigated. We aimed to assess the relationship between exposure to passive smoking and the risk of incident RA in a French prospective cohort of healthy women.

Methods: The E3N Study (*Etude Epidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle générale de l'Education Nationale*) is a French prospective cohort of women included in 1990. Exposures to passive smoking were assessed using self-reported questionnaires. RA cases were self-reported and subsequently validated. Cox proportional hazards regression models adjusted for age and for potential confounders were used to estimate HRs and 95% CIs for incident RA.

Results: Among 79,806 women, 698 incident cases of RA were identified; 10,810 (13.5%) women were exposed to passive smoking in childhood, and 42,807 (53.6%) in adulthood. Median age at inclusion was 47.8 years. Passive smoking in childhood and in adulthood were associated with RA risk in all models (HRs [95% CIs] 1.24 [1.01–1.51] and 1.19 [1.02–1.40]; respectively). The absolute risk of RA among never-smokers with exposure to passive smoking in childhood and/or adulthood (47.6/100,000 person-years) was close to the risk of ever-smokers with no passive smoking exposure (47.2/100,000 person-years), while it was highest in ever smokers also exposed to passive smoking (53.7/100,000 person-years).

Conclusion: Exposure to passive smoking in childhood and/or adulthood increases the risk of RA by the same order than active smoking. Such exposure should be suppressed, especially in individuals at risk of RA.

KEY MESSAGE**What is already known about this subject?**

- To date, only a few studies assessed the association between passive smoking and the risk of rheumatoid arthritis (RA), and results are conflicting.

What does this study add?

- In this prospective cohort of almost 80,000 women, passive smoking exposure during childhood and/or adulthood was associated with an increased risk of RA, especially in never smokers. Passive smoking in childhood is particularly associated with the risk of RA, which may occur earlier than in women never exposed to smoking.

How might this impact on clinical practice?

- Our results support the hypothesis that passive smoking is associated with the risk of RA. Exposure to passive smoking, especially during childhood, should be limited as much as possible, especially in individuals at high risk of RA.

INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis (RA) is an inflammatory rheumatic disease of complex pathogenesis. Genetic and environmental factors are thought to interact to trigger autoimmunity leading to the disease [1]. Personal active smoking has been the most reproducibly reported risk factor for RA, particularly in patients carrying the HLA-DRB1-shared epitope (SE) alleles [2–5].

While secondhand smoking could increase disease activity in women with RA [6], only a few studies assessed the association between passive smoking and the risk of RA, and are conflicting. In adulthood, PS exposure at work or at home was not associated with RA in two case-control studies and one cohort study [7–9]. In a previous work in E3N cohort of French women, we identified for the first time that, compared to never-smokers not exposed to passive smoking in childhood, ever-smoking women exposed to passive smoking in childhood had an increased risk of RA [10]. In this preliminary work, we could not identify passive smoking as a risk factor independent of active smoking, possibly because of underpowered analysis. Indeed, at the time of the study, only part of RA cases were identified, i.e. only 371 incident RA cases [10].

Thus, now that more RA cases have been identified [11], the objectives of this prospective study were to investigate the relationship between PS in childhood and/or adulthood, and the risk of incident RA in a large prospective cohort of healthy French women.

MATERIAL AND METHODS

4. Study population

The French E3N study (*Etude Epidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle générale de l'Education Nationale*) is a prospective cohort, initially conceived to study environmental risk factors for cancers and chronic diseases. It includes 98,995 healthy French women, primarily teachers, since 1990 covered by a national health insurance. Follow-up is still ongoing [12]. They were sent every 2–3 years questionnaires (Q1 to Q12) with question on their health, lifestyle, and newly diagnosed diseases. The average response rate per questionnaire is 83%, and less than 3% of the participants were lost to follow-up since 1990 is <3% and. Signed consent was obtained from all participants.

RA ascertainment

Identification of RA cases have been previously described [11]. Briefly, participants who self-reported having RA in the follow-up questionnaires were sent a validation questionnaire

adapted from Guillemin et al. [13] in 2017. Women were considered as cases if they confirmed having RA in this validation questionnaire and if any of the following criteria were fulfilled: 1) RA was confirmed by a physician, 2) they self-reported taking any disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) considered specific of RA, 3) they self-reported having positive auto-antibodies (Rheumatoid factors [RF] and/or anti-citrullinated protein antibodies [ACPA], 4) at least 4 of the seven 1987-ACR criteria were met. Sensitivity and specificity of this algorithm were 93.8 and 82.6%, respectively. For women who did not answer the specific validation questionnaire, we used the medication reimbursement database and women were considered as cases if they had had reimbursements of any DMARDs considered to be specific for RA. Sensitivity and specificity of this method were 70.5 and 87.3%, respectively.

For the present study, only incident cases, diagnosed after 1990, were considered and we excluded women who did not complete any of the three questionnaires (Q9, Q10 and Q11) collecting self-reported diagnosis of RA, prevalent RA cases occurring before baseline, and RA cases with unavailable date of diagnosis.

Variables of interest

At inclusion, women had to answer the following question: “When you were a child, did you stay in a smoky room?”. Answers modalities were “never”, “do not remember”, “rarely”, “occasionally (a few hours a week)”, “a few hours a day” or “several hours a day”. Women were considered exposed to passive smoking in childhood if the answers were “a few hours a day” or “several hours a day”.

Passive smoking exposure in adulthood was assessed at inclusion by asking the women to sum their time spent at home or outside the home during the day in a room while someone was smoking. This time was expressed in hours: “0”, “<1 hour” or the number of hours. They were considered exposed if they were exposed at least one hour a day.

Education (< High School; up to 2-level university; 3-4 level university) was self-reported and collected in the first questionnaire. Weight and height were also self-reported in the first questionnaire and used to calculate body mass index (BMI; < 18.5 kg/m², [18.5-25[kg/m², [25-30[kg/m², ≥ 30 kg/m²). Weight has been additionally measured in *the ca.* 10 000 women who provided a blood sample at a collection centre, and correlation between self-report and measured BMI was excellent. Personal smoking status (non-smoker, former smoker, and current smoker) at inclusion was also available.

5. Statistical analyses

Follow-up began on the date the first questionnaire was returned in 1990 (baseline), and women contributed person-time until the date of RA diagnosis, the last completed questionnaire until the 2017 questionnaire (Q11), death, or loss to follow-up, whichever occurred first.

In descriptive analyses, results were expressed as count (%) for categorical variables and median [interquartile range (IQR)] for continuous variables.

To estimate the risk of RA associated with passive smoking [hazard ratios (HR) and their 95% confidence intervals (95% CI)], we used Cox multivariable regression models with age as the timescale (model 1), and adjusted on baseline smoking status (never, current, or former smoker), the other type of passive smoking, educational level (< High School, up to 2-level university, 3-4 level university) and baseline BMI (<18.5 kg/m², [18.5-25[kg/m², [25-30[kg/m², ≥ 30 kg/m²) (model 2). Analyses were stratified on smoking status (ever, and never-smokers). Potential interactions between the active smoking status and passive smoking were investigated. In addition, we built up a model that considered exposure to passive smoking in childhood and/or adulthood and the smoking status (ever, and never-smokers). This model was used to calculate absolute risks of RA associated with combinations of smoking status and passive smoking in childhood and/or adulthood.

We also performed a sensitivity analysis on seropositive incident RA cases only, by excluding seronegative cases, or with unknown seropositivity status. Models 1 and 2 were fitted on this population.

Finally, we compared mean ages at RA onset according to passive smoking exposure in childhood and/or in adulthood and according to personal smoking (ever or never-smokers) with analyses of variance.

All statistical analyses were carried out using SAS software, version 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA). All *P*-values were two-tailed and considered significant if *P*-value <0.05.

Patient and Public Involvement

Patients and the public were not directly involved in the design or completion of this study.

RESULTS

Characteristics of the study population

Among the 98,995 women of the cohort, the study population included 79,806 women during a total of 1,897,583 person-years of follow-up, including 698 incident RA cases (Figure 1). Median [IQR] follow-up was 24.47 years [24.33–24.54], and median age at cohort entry was 47.9 [43.5–53.5] years. Incident RA cases were diagnosed after a median of 14.9 [8.6–19.2] years after baseline and median age at RA diagnosis was 63.4 [57.7–70.3] years. Antibody status was known for 230 (33.0%) incident cases and 210 (91%) of them were seropositive.

Characteristics of the overall study population according to passive smoking in childhood and in adulthood are presented in Table 1. In the whole study population, 10,810 (13.5%) women were exposed to passive smoking in childhood, 42,807 (53.6%) to passive smoking in adulthood, 6,581 (8.25%) were exposed to both, and 47,036 (58.9%) were exposed to either. Regarding active smoking, 36,636 (45.91%) had ever smoked (14.19% current and 31.71% former smokers). Compared to never smokers, current, former and ever smokers had similar increased risk of RA: HRs [95% CIs] 1.30 [1.04–1.63]; 1.21 [1.13–1.42]; 1.23 [1.06–1.43], respectively.

Passive smoking in childhood and risk of RA

In the whole population, passive smoking in childhood was positively associated with the risk of RA in all models, including adjustment on passive smoking in adulthood (HR 1.24; 95% CI 1.01–1.51 in model 2) (Table 2). When stratifying on active smoking status, passive smoking in childhood was associated with RA only in never-smoking women (HR 1.40; 95% CI 1.06–1.86). However, the interaction term was not statistically significant ($P=0.28$). In the whole population, compared with never-smokers with no passive smoking in childhood, RA risk of never-smokers exposed to passive smoking in childhood was increased (HR 1.38; 95% CI 1.04–1.83), and of the same magnitude as the risk of ever-smokers with exposure to passive smoking in childhood (HR 1.37; 95% CI 1.03–1.82).

When restricting our analyses to the 210 seropositive incident cases, passive smoking in childhood was still associated with the risk of seropositive RA (HR 1.55; 95% CI 1.10–2.18 in model 2), especially in never smokers (HR 1.67; 95% CI 1.03–2.71 in model 2), but not in ever smokers (Table 3).

Passive smoking in adulthood and risk of RA

Passive smoking in adulthood was also associated with the risk of RA in all models, including adjustment on passive smoking in childhood (HR 1.19; 95% CI 1.02–1.40 in model 2) (Table 4).

There was also no interaction between passive smoking in adulthood and smoking. In analyses stratified on active smoking status, passive smoking in adulthood was associated with an increased RA risk only in never-smoking women (HR 1.27; 95% CI 1.02–1.57). In the whole population, in model 2, compared with never-smokers with no passive smoking in adulthood, RA risk of never-smokers exposed to passive smoking in adulthood was increased (HR 1.24; 95% CI 1.00–1.53) and was of the same magnitude as the risk of ever-smokers without exposure to passive smoking in adulthood (HR 1.26; 95% CI 1.00–1.59). The risk of RA was the highest if women were both ever-smokers and exposed to passive smoking in adulthood (HR 1.46; 95% CI 1.20–1.79).

In the sensitivity analyses, the association between passive smoking in adulthood and incident seropositive RA was no longer found (supplementary table 1).

Passive smoking in childhood and/or adulthood and risk of RA

In the whole population, compared with women never exposed to smoking – actively or passively (childhood and/or adulthood) –, women exposed to passive smoking (in childhood and/or adulthood), whatever the active smoking status, were at increased risk of RA (Figure 2). The absolute risk of RA was lowest in those never exposed to smoking –actively or passively– (35.8/100,000 person-years), while it was highest in ever smokers also exposed to passive smoking (53.7/100,000 person-years). The absolute risk of RA in never-smoking women exposed to passive smoking (47.6/100,000 person-years) was very close to the risk of ever smokers not exposed to passive smoking (47.2/100,000 person-years).

Passive smoking and age at RA onset

Age at RA onset was highest among women never exposed to smoking – actively or passively (childhood and/or adulthood) (66.55 ± 9.30 years), while it was lowest among ever-smoking women exposed to passive smoking in childhood whatever passive smoking exposure in adulthood exposure (60.7 ± 9.19 years if also exposed during adulthood, and 60.3 ± 8.83 if not) (Table 5). Age at RA onset was in between, and similar among never-smokers exposed to passive smoking and ever-smokers not exposed to passive smoking.

DISCUSSION

In this large, population-based prospective cohort study of French women, we reported that passive smoking exposure during childhood and/or adulthood was associated with an increased risk of RA, especially in never active smokers. This risk was similar to the one of ever active smokers without exposure to passive smoking, especially during adulthood. Interestingly, the size effects related to passive smoking exposure in childhood and in adulthood (HRs 1.26 and 1.24, respectively) were similar to the one of patients who smoked between 1 to 10 pack-years according to a meta-analysis (HR 1.26; 95% CI 1.14 to 1.39 compared to never smokers) [14].

In addition, we found an even stronger association between passive smoking in childhood and seropositive RA, especially among never smokers, and that RA exposed to passive smoking in childhood were diagnosed earlier than RA never exposed to smoking. Among ever-smokers, we failed to find any association between passive smoking exposure in childhood or in adulthood with the risk of RA. Untangling the proper effect of second-hand smoke from primary smoke exposure would require larger populations with different levels of primary smoke exposure.

Our findings reinforce existing hypotheses and understanding of RA pathogenesis, and add to the mucosal paradigm of RA pathogenesis. It is well established that smoking favours citrullination and, in genetically predisposed people, immunization to citrulline can occur years before the first symptoms of the disease [3,5]. The fact that exposure to smoking at the very beginning of life could be associated with RA suggests that autoimmunity could be triggered even earlier and many years before the onset of the symptoms.

Previous attempts have been made to assess the association between passive smoking exposure and RA. In the Nurses' Health Study I prospective cohort, there was no association between passive smoking exposure although passive smoking exposure was assessed by the number of years lived with a smoker [7]. However, long exposure to passive smoking (≥ 30 years of exposure) was marginally associated with incident RA both in ever and never smokers, suggesting a potential link. More recently, the association of life course passive smoking and the risk of incident RA has been reported in the Nurses' Health Study II cohort [15]. Childhood exposure measured by childhood parental smoking was associated with a 41% increased risk of seropositive RA after adjustment for potential confounders, and a 75% increased risk after further adjustment for adulthood active and passive smoking. The association was even stronger among ever smokers, while there was no association in never-

smokers. These results are consistent with ours, even though, we mainly observed an increased RA risk associated with passive smoking exposure in childhood in never smokers. In a Swedish population-based case-control study including 589 cases and 1769 controls, there was no association between exposure to passive smoking (at home or at work) and the risk of RA [8]. However, the authors did not separately consider passive smoking exposure in childhood and in adulthood, and the retrospective design of the study might be prone to differential recall bias.

We acknowledge some limitations to our study. First, our cohort only studied women. However, incidence of RA being higher in women, our study population was appropriate to test our hypothesis. In addition, identification of RA cases was based on self-reported data. However, the accuracy of our case identification was improved by our algorithms. Antibody status was known in only 230 (33%) RA cases, and 210 of them (91%) were seropositive, which further validates our algorithm for the diagnosis of RA. The low rate of antibody status is due to the self-reported design of the questionnaire, and the difficulties for patients to report their serological status. However, even with a reduced power, we still found an even stronger association between passive smoking in childhood and seropositive RA, reinforcing our hypothesis. We acknowledge that exposure to passive smoking was assessed only at a single time at baseline and we did not have quantitative data on cumulative personal active smoking and pack-years. In addition, exposure to passive smoking in childhood was retrospectively collected, which might be prone to recall bias. However, because this question was asked years before the onset of RA, this bias should not be differential. Although we adjusted our analyses on several potential confounders, we did not adjust for other factors such as diet, lifestyle, or air pollution, as data were either not available or available only in a fraction of the cohort. However, our study was mostly focused on investigating associations with childhood passive smoking, which was unlikely to be strongly confounded by adult dietary or lifestyle behaviours. However, this could have potentially had an impact on our assessment of associations with adult passive smoking. We were not able to investigate a potential gene-environment interaction, lacking data on the HLA-DRB1-shared epitope and on family history. Finally, we could not perform analyses on RA severity, including radiologic changes and clinical severity, and because we excluded prevalent cases occurring before baseline, our results might not apply to early life RA occurring before the inclusion, leading to a higher median age of RA onset.

Nevertheless, the strengths of our study include the large cohort size and the high number of RA, during a long follow-up period. In addition, we stratified our analyses based on personal

smoking exposure and were able to study the effect of passive smoking on never-smoking women.

To conclude, passive smoking during childhood and/or adulthood was associated with an increased risk of RA, especially among never-smoking women. Such exposure should be limited as much as possible to prevent the onset of the disease. Even if our study was not designed to investigate this point, this message could especially apply to individuals at risk of RA, *e.g.*, RA patients' relatives.

Acknowledgements

The authors acknowledge all participants of the E3N study for their continued participation. The authors would like to thank Pascale Gerbouin-Rerolle, and Roselyn Rima Gomes for their help on data management.

Funding

The present work was performed using data from the Inserm E3N cohort and support from the MGEN, Gustave Roussy, and the *Ligue contre le Cancer* for setting up and maintaining the cohort. The cohort was supported by a state grant ANR-10-COHO-0006 from the Agence Nationale de la Recherche within the Investissement d'Avenir program. This study was conducted thanks to a research grant from FOREUM Foundation for Research in Rheumatology. In addition, the validation study was conducted with the financial support from the Société Française de Rhumatologie.

Disclosure of interest

None of the authors declared any competing interest in link with the present study.

Contributors

All authors contributed to the manuscript. YN, CS, XM, MCBR, and RS were responsible for conception and design. YN, MCBR, and RS were responsible for data collection and analysis. All authors were responsible for the interpretation of data. YN wrote the first version of the manuscript. All authors critically revised and approved the final version of the manuscript.

Data sharing statement

Data are available upon reasonable request.

Ethical approval information

All participants signed an informed consent form at study entry, and approval was obtained from the French National Commission for Data Protection and Individual Freedom (327346-V14) and the French Advisory Committee on Information Processing in Material Research in the Field of Health (13.794).

REFERENCES

- 1 Klareskog L, Padyukov L, Rönnelid J, *et al.* Genes, environment and immunity in the development of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Immunol* 2006;**18**:650–5. doi:10.1016/j.coi.2006.06.004
- 2 Karlson EW, Chang S-C, Cui J, *et al.* Gene-environment interaction between HLA-DRB1 shared epitope and heavy cigarette smoking in predicting incident rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;**69**:54–60. doi:10.1136/ard.2008.102962
- 3 Linn-Rasker SP, van der Helm-van Mil AHM, van Gaalen FA, *et al.* Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Ann Rheum Dis* 2006;**65**:366–71. doi:10.1136/ard.2005.041079
- 4 Willemze A, van der Woude D, Ghiddey W, *et al.* The interaction between HLA shared epitope alleles and smoking and its contribution to autoimmunity against several citrullinated antigens. *Arthritis Rheum* 2011;**63**:1823–32. doi:10.1002/art.30409
- 5 Too CL, Yahya A, Murad S, *et al.* Smoking interacts with HLA-DRB1 shared epitope in the development of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis: results from the Malaysian Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis (MyEIRA). *Arthritis Res Ther* 2012;**14**:R89. doi:10.1186/ar3813
- 6 Hammam N, Gheita TA. Impact of secondhand smoking on disease activity in women with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2017;**36**:2415–20. doi:10.1007/s10067-017-3795-2
- 7 Costenbader KH, Feskanich D, Mandl LA, *et al.* Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. *Am J Med* 2006;**119**:503.e1-9. doi:10.1016/j.amjmed.2005.09.053
- 8 Hedström AK, Stawiarz L, Klareskog L, *et al.* Smoking and susceptibility to rheumatoid arthritis in a Swedish population-based case-control study. *Eur J Epidemiol* 2018;**33**:415–23. doi:10.1007/s10654-018-0360-5
- 9 Kronzer VL, Crowson CS, Sparks JA, *et al.* Investigating Asthma, Allergic Disease, Passive Smoke Exposure, and Risk of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2019;**71**:1217–24. doi:10.1002/art.40858
- 10 Seror R, Henry J, Gusto G, *et al.* Passive smoking in childhood increases the risk of developing rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2019;**58**:1154–62. doi:10.1093/rheumatology/key219
- 11 Nguyen Y, Salliot C, Gusto G, *et al.* Improving accuracy of self-reported diagnoses of rheumatoid arthritis in the French prospective E3N-EPIC cohort: a validation study. *BMJ Open* 2019;**9**:e033536. doi:10.1136/bmjopen-2019-033536
- 12 Clavel-Chapelon F, van Lier MJ, Giubout C, *et al.* E3N, a French cohort study on cancer risk factors. E3N Group. Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP* 1997;**6**:473–8.
- 13 Guillemin F, Saraux A, Fardellone P, *et al.* Detection of cases of inflammatory rheumatic disorders: performance of a telephone questionnaire designed for use by patient interviewers. *Ann Rheum Dis* 2003;**62**:957–63. doi:10.1136/ard.62.10.957
- 14 Di Giuseppe D, Discacciati A, Orsini N, *et al.* Cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2014;**16**:R61. doi:10.1186/ar4498
- 15 Yoshida K, Wang J, Malspeis S, *et al.* Passive Smoking Throughout the Life Course and the Risk of Incident Rheumatoid Arthritis in Adulthood Among Women. *Arthritis Rheumatol* Published Online First: 18 August 2021. doi:10.1002/art.41939

- 16 Nguyen Y, Salliot C, Gelot A, *et al.* Mediterranean Diet and Risk of Rheumatoid Arthritis: Findings From the French E3N-EPIC Cohort Study. *Arthritis Rheumatol* 2021;**73**:69–77. doi:10.1002/art.41487

TABLES

Table 1. Baseline characteristics of the study population of the E3N cohort (N=79,806)

	All (N=79,806)	Passive smoking in childhood		Passive smoking in adulthood	
		No (N=68,996)	Yes (N=10,810)	No (N=36,999)	Yes (N=42,807)
Age at baseline (years)	47.8 [43.6– 53.5]	47.9 [43.5– 53.6]	47.4 [43.2– 53.0]	49.3 [44.1– 55.3]	46.9 [43.1– 52.0]
Body mass index (kg/m ²)					
< 18.5 kg/m ²	1,738 (2.2)	1,523 (2.2)	215 (2.0)	745 (2.0)	993 (2.3)
[18.5–25[kg/m ²	65,255 (81.8)	56,506 (81.9)	8,749 (80.9)	30,332 (82.0)	34,923 (81.6)
[25–30[kg/m ²	10,737 (13.5)	9,203 (13.3)	1,534 (14.2)	5,047 (13.6)	5,690 (13.3)
≥ 30 kg/m ²	2,076 (2.5)	1,764 (2.6)	312 (2.9)	875 (2.4)	1,201 (2.8)
Education level					
< High School	12,025 (15.1)	10,195 (14.7)	1,830 (16.9)	5,952 (16.1)	6,073 (14.1)
Up to 2-level university	40,306 (50.5)	34,743 (50.4)	5,563 (51.5)	20,549 (55.5)	19,757 (46.2)
3-4 level university	27,475 (34.4)	24,058 (34.9)	3,417 (31.6)	10,498 (28.4)	16,977 (39.7)
Smoking status					
Current smoker	11,328 (14.2)	9,734 (14.1)	1,594 (14.7)	2,269 (6.1)	9,059 (21.2)
Non-smoker	43,170 (54.1)	37,917 (55.0)	5,253 (48.6)	23,322 (63.1)	19,848 (46.4)
Former smoker	25,308 (31.7)	21,345 (30.9)	3,963 (36.7)	11,408 (30.8)	13,900 (32.4)
Diabetes mellitus	575 (0.7)	487 (0.7)	88 (0.8)	286 (0.8)	289 (0.7)

Baseline was the date of the first questionnaire (1990). Results are expressed as N (%) for categorical variables and median [IQR] for continuous variables. No missing data.

Table 2. Hazard ratios (95% confidence intervals) for incident rheumatoid arthritis (RA) according to passive smoking in childhood, overall and after stratified by ever-smoking status among women in the E3N cohort (N = 79,806).

	Cases, no./person-years, no.	Model 1 HR (95% CI)	Model 2 HR (95% CI)
All population (N=79,806)			
Passive smoking in childhood			
No	584/1,640,298	Reference	Reference
Yes	114/257,284	1.26 [1.03; 1.54]	1.24 [1.01; 1.51]
<i>P-value</i>		0.023	0.037
Never smokers (N=43,170)			
Passive smoking in childhood			
No	293/900,764	Reference	Reference
Yes	57/124,998	1.42 [1.07; 1.88]	1.40 [1.06; 1.86]
<i>P-value</i>		0.016	0.019
Ever smokers (N=36,636)			
Passive smoking in childhood			
No	291/739,535	Reference	Reference
Yes	57/132,286	1.11 [0.83; 1.47]	1.10 [0.83; 1.46]
<i>P-value</i>		0.48	0.50
All population (N=79,806)			
Never smoker, no passive smoking in childhood	293/900,764	Reference	Reference
Never smoker, passive smoking in childhood	57/124,998	1.41 [1.06; 1.88]	1.38 [1.04; 1.83]
Ever smoker, no passive smoking in childhood	291/739,535	1.27 [1.08; 1.50]	1.26 [1.07; 1.49]
Ever smoker, passive smoking in childhood	57/132,286	1.41 [1.06; 1.87]	1.37 [1.03; 1.82]

M1: Adjusted for age (as the timescale)

M2: Adjusted for age (as the timescale), active smoking status (current smoker, non-smoker, former smoker, except for stratified analyses and combined analysis), passive smoking in adulthood, body mass index (kg/m²) (< 18.5 kg/m², [18.5-25[kg/m², [25-30[kg/m², ≥ 30 kg/m²), and educational level (< High School, up to 2-level university, 3-4 level university)

P for interaction between smoking status and passive smoking during childhood = 0.28

Abbreviations: HR: hazard ratios; 95% CI; 95% confidence interval.

Table 3. Hazard ratios (95% confidence intervals) for incident seropositive rheumatoid arthritis (RA) according to passive smoking in childhood, overall and after stratified by ever-smoking status among women in the E3N cohort (N = 79,318).

	Seropositive RA cases, no./person-years, no.	Model 1 HR (95% CI)	Model 2 HR (95% CI)
All population (N=79,318)		N=210	
Passive smoking in childhood			
No	169/1,634,324	Reference	Reference
Yes	41/256,2263	1.55 [1.10; 2.18]	1.55 [1.10; 2.18]
<i>P-value</i>		0.012	0.012
Never smokers (N=42,927)		N=107	
Passive smoking in adulthood			
No	87/897,762	Reference	Reference
Yes	20/124,430	1.66 [1.02; 2.70]	1.67 [1.03; 2.71]
<i>P-value</i>		0.041	0.039
Ever smokers (N=36,391)		N=103	
Passive smoking in adulthood			
No	82/736,562	Reference	Reference
Yes	21/131,834	1.44 [0.89; 2.32]	1.44 [0.89; 2.32]
<i>P-value</i>		0.14	0.13
All population (N=79,318)		N=210	
Never smoker, no passive smoking in childhood	87/897,762	Reference	Reference
Never smoker, passive smoking in childhood	20/124,430	1.66 [1.02; 2.70]	1.68 [1.03; 2.73]
Ever smoker, no passive smoking in childhood	82/736,562	1.15 [0.85; 1.56]	1.15 [0.85; 1.57]
Ever smoker, passive smoking in childhood	21/131,834	1.66 [1.03; 2.67]	1.66 [1.03; 2.69]

M1: Adjusted for age (as the timescale)

M2: Adjusted for age (as the timescale), active smoking status (current smoker, non-smoker, former smoker, except for stratified analyses and combined analysis), passive smoking in adulthood, body mass index (kg/m²) (< 18.5 kg/m², [18.5-25[kg/m², [25-30[kg/m², ≥ 30 kg/m²), and educational level (< High School, up to 2-level university, 3-4 level university)

Abbreviations: HR: hazard ratios; 95% CI; 95% confidence interval.

Table 4. Hazard ratios (95% confidence intervals) for incident rheumatoid arthritis (RA) according to passive smoking in adulthood, overall and after stratified by ever-smoking status among women in the E3N cohort (N = 79,806).

	Cases, no./person-years, no.	Model 1 HR (95% CI)	Model 2 HR (95% CI)
All population (N=79,806)			
Passive smoking in adulthood			
No	297/878,178	Reference	Reference
Yes	401/1,019,405	1.24 [1.07; 1.44]	1.19 [1.02; 1.40]
<i>P-value</i>		0.005	0.025
Never smokers (N=43,170)			
Passive smoking in adulthood			
No	175/553,281	Reference	Reference
Yes	175/472,481	1.26 [1.02; 1.56]	1.27 [1.02; 1.57]
<i>P-value</i>		0.032	0.029
Ever smokers (N=36,636)			
Passive smoking in adulthood			
No	122/324,897	Reference	Reference
Yes	226/546,923	1.15 [0.92; 1.43]	1.16 [0.93; 1.44]
<i>P-value</i>		0.22	0.20
All population (N=79,806)			
Never smoker, no passive smoking in adulthood	175/553,281	Reference	Reference
Never smoker, passive smoking in adulthood	175/472,481	1.25 [1.01; 1.54]	1.24 [1.00; 1.53]
Ever smoker, no passive smoking in adulthood	122/324,897	1.24 [0.99; 1.57]	1.26 [1.00; 1.59]
Ever smoker, passive smoking in adulthood	226/546,923	1.45 [1.18; 1.76]	1.46 [1.20; 1.79]

M1: Adjusted for age (as the timescale)

M2: Adjusted for age (as the timescale), active smoking status (current smoker, non-smoker, former smoker, except for stratified and combined analyses), passive smoking in childhood, body mass index (kg/m²) (< 18.5 kg/m², [18.5-25[kg/m², [25-30[kg/m², ≥ 30 kg/m²), and educational level (< High School, up to 2-level university, 3-4 level university)

P for interaction between smoking status and passive smoking during adulthood = 0.40

Abbreviations: HR: hazard ratios; 95% CI; 95% confidence interval.

Table 5. Age at RA onset according to smoking status among women in the E3N cohort (N = 79,806).

Smoking status	RA, N	Age at RA, years	P
According to passive smoking in childhood			0.0015
Never-smoker, no passive smoking in childhood	293	65.1 (9.3)	
Never-smoker, passive smoking in childhood	57	64.2 (8.9)	
Ever-smoker, no passive smoking in childhood	291	63.0 (8.6)	
Never-smoker, passive smoking in childhood	57	60.6 (9.0)	
According to passive smoking in adulthood			0.0002
Never-smoker, no passive smoking in adulthood	175	66.3 (9.0)	
Never-smoker, passive smoking in adulthood	175	63.5 (9.2)	
Ever-smoker, no passive smoking in adulthood	122	63.0 (10.0)	
Never-smoker, passive smoking in adulthood	226	62.4 (7.9)	
According to passive smoking in childhood and/or adulthood			0.001
Never-smoker, no passive smoking in childhood, no passive smoking in adulthood	149	66.5 (9.3)	
Never-smoker, no passive smoking in childhood, passive smoking in adulthood	144	63.5 (9.0)	
Never-smoker, passive smoking in childhood, no passive smoking in adulthood	26	64.6 (7.3)	
Never-smoker, passive smoking in childhood, passive smoking in adulthood	31	63.7 (10.2)	
Ever-smoker, no passive smoking in childhood, no passive smoking in adulthood	107	63.4 (10.1)	
Ever-smoker, no passive smoking in childhood, passive smoking in adulthood	184	62.8 (7.5)	
Ever-smoker, passive smoking in childhood, no passive smoking in adulthood	15	60.3 (8.8)	
Ever-smoker, passive smoking in childhood, passive smoking in adulthood	42	60.7 (9.2)	
According to passive smoking in childhood and/or adulthood			<0.001
Never-smoker, no passive smoking in childhood and/or in adulthood	149	66.5 (9.3)	
Never-smoker, no passive smoking in childhood and/or in adulthood	201	63.7 (9.0)	
Ever-smoker, no passive smoking in childhood and/or passive smoking in adulthood	107	63.4 (9.0)	
Ever-smoker, no passive smoking in childhood and/or passive smoking in adulthood	31	62.3 (8.0)	

Results are expressed as N for categorical variables and mean (SD) for continuous variables

FIGURES

Figure 1. Flow chart of the study among women in the E3N cohort

Abbreviations: E3N: Etude Epidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle générale de l'Education Nationale, RA: rheumatoid arthritis

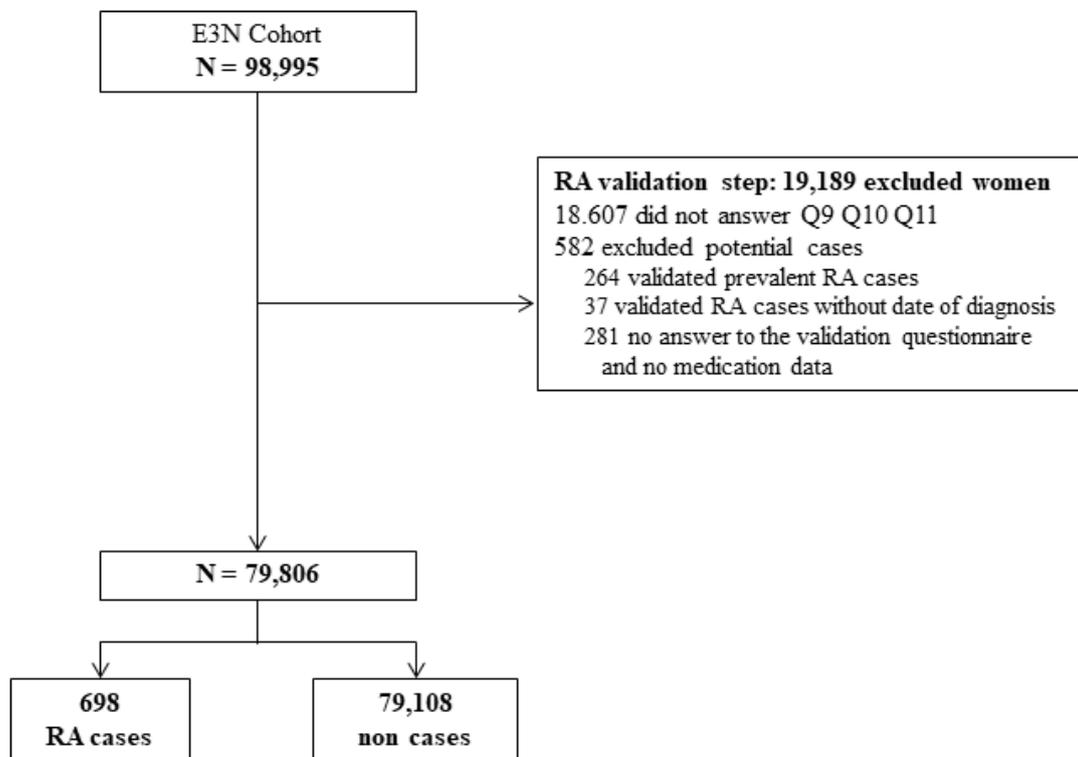
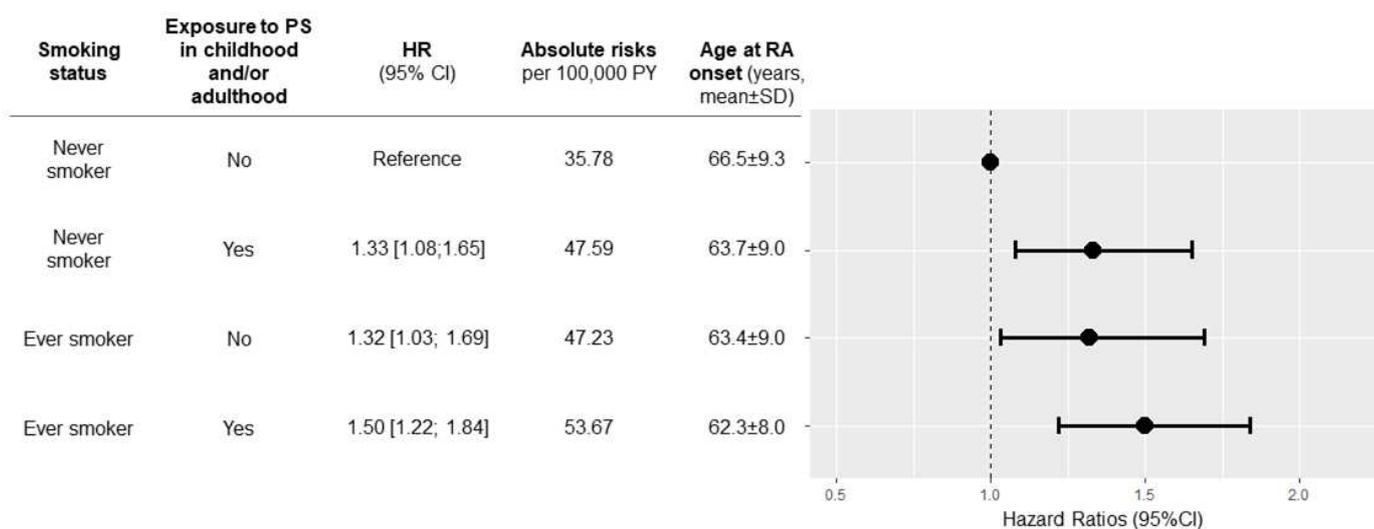


Figure 2. Risk of incident RA and age at RA onset according to smoking status and exposure to passive smoking (PS) during childhood and/or during adulthood among women in the E3N cohort.

Results are expressed as hazard ratios (HR) with bars representing 95% CIs. This model was adjusted on age (as the time scale), body mass index, and educational level, and used to calculate absolute risks of RA associated with smoking status and exposure to PS in childhood and/or in adulthood. This model was used to calculate absolute risks of RA associated with combinations of active smoking status and PS in childhood and/or adulthood

HR: hazard ratio; PS: passive smoking; 95% CIs: 95% confident interval, PY: person-years.



Annexe 9. Article 6 (Correspondance) en révision dans Journal of Clinical Medicine - Fish consumption and risk of rheumatoid arthritis: findings from the E3N-EPIC cohort study.

Original article

Fish consumption and risk of rheumatoid arthritis: findings from the E3N cohort study

Yann Nguyen ¹, Carine Salliot ², Xavier Mariette ³, Marie-Christine Boutron-Ruault ⁴, Raphaële Seror ^{3,*}

¹ Centre for Research in Epidemiology and Population Health, (CESP), INSERM U1018, Université Paris-Saclay, Villejuif, France; Department of Internal Medicine, AP-HP.Nord, Hôpital Beaujon, Université de Paris, Clichy, France;

² Centre for Research in Epidemiology and Population Health, (CESP), INSERM U1018, Université Paris-Saclay, Villejuif, France; Rheumatology Department, Centre Hospitalier Régional d'Orléans, Orléans, France; Centre of Immunology of Viral Infections and Auto-immune Diseases (IMVA), INSERM U1184, Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, Le Kremlin Bicêtre, France ;

³ Rheumatology Department, AP-HP, Hôpitaux universitaires Paris-Saclay – Hôpital Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, France; Centre of Immunology of Viral Infections and Auto-immune Diseases (IMVA), INSERM U1184, Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, Le Kremlin Bicêtre, France;

⁴ Centre for Research in Epidemiology and Population Health, (CESP), INSERM U1018, Université Centre for Research in Epidemiology and Population Health, (CESP), INSERM U1018, Université Paris-Saclay, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France;

* Correspondence: raphaele.seror@aphp.fr ; Tel.: +33(0)145213759

Citation: Lastname, F.; Lastname, F.; Lastname, F. Title. *Nutrients* **2022**, *14*, x. <https://doi.org/10.3390/xxxxx>

Academic Editor: Firstname
Lastname

Received: date
Accepted: date
Published: date

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Fish consumption has been thought to reduce the risk of rheumatoid arthritis (RA), but reported data were conflicting. We aimed to assess the association between fish consumption (overall, lean fish, and oily fish) and the risk of RA. The E3N Study is a French prospective cohort including 98,995 women since 1990. Dietary data were collected via a validated food-frequency questionnaire in 1993. Cox proportional hazards models were used to calculate HRs and 95% CIs for incident RA. Models were adjusted for age and for the main potential confounders including smoking. Among 62,629 women, 480 incident cases of RA were identified. In the overall population, we did not find a linear association between overall fish consumption and RA risk (p for trend 0.65), but a moderate consumption of fish was associated with a decreased risk of RA (HR 0.74; 95% CI 0.59–0.94 for tertile 2 compared with tertile 1), especially among ever smoking women (HR 0.61; 95% CI 0.44–0.85). Although not statistically significant, a trend towards an inverse association was only found with oily fish consumption (HR 0.81; 95% CI 0.65–1.02), but not with lean fish. Our results suggest that moderate fish consumption could reduce the risk of RA and potentially counterbalance the increased risk of RA induced by smoking. This inverse association might be explained by the omega-3 fatty acid content of oily fish.

Keywords: rheumatoid arthritis; diet; fish consumption; risk factor;

1. Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is an inflammatory rheumatoid disease of multifactorial aetiology. RA preferentially affects women (70%), and is often associated with antibodies (rheumatoid factors [RF] and/or anti-citrullinated protein antibodies [ACPA]). Both environmental and genetic factors are thought to interact in its pathogenesis by triggering autoimmunity [1]. Smoking has been the most often reported risk factor for ACPA-positive RA, particularly in genetically predisposed patients who carry HLA-DRB1-shared epitope (SE) alleles [2].

Diet has been thought to play a role in RA pathophysiology [3]. A special attention has been given to fish consumption, rich in omega-3 fatty acids. Moderate fish consumption has been thought to be associated with lower risk of cardiovascular diseases and mortality in some populations [4]. Regarding fish consumption and the risk of RA, numerous studies have assessed the risk, with conflicting results [5–9]. In addition, most studies were case-controls studies, which are prone to recall bias, and analyses by subtypes of fish consumption (lean fish or oily fish, the latter being the main source of omega-3 fatty acids [10]) were not available.

Thus, we aimed to further analyse the possible association between fish intake and the risk of RA in our large prospective general population cohort of French women: the E3N (*Etude Epidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle générale de l'Education Nationale*).

2. Materials and Methods

2.1. Study population

The E3N (*Etude Epidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle générale de l'Education Nationale*) is a French prospective cohort study conducted to investigate environmental factors associated with chronic diseases. It follows 98,995 healthy French women covered by a national health insurance primarily involving teachers, born between 1925 and 1950 [11]. Participants were recruited in 1990 and completed and returned biennially mailed questionnaires (Q1 to Q12) to update their health-related information, lifestyle characteristics, and newly diagnosed diseases. The total proportion of patients lost to follow-up since 1990 is < 3% and the average response rate per follow-up questionnaire is 83%.

2.2. RA ascertainment

Identification and ascertainment of RA cases have been previously described [11]. Briefly, women who self-reported a diagnosis of RA in the follow-up questionnaires (Q9, Q10, and Q11) or self-reported a hospitalization for RA were sent a validation questionnaire derived from Guillemin et al. in 2017 [13]. Women were considered as cases if they confirmed having RA in the validation questionnaire and fulfilled any of the following criteria: 1) RA was confirmed by a physician, 2) they self-reported taking or having taken any disease-modifying antirheumatic drugs considered specific of RA, 3) they self-reported having positive autoantibodies (RF and/or ACPA), or 4) at least 4 of the seven 1987-ACR criteria were met. Sensitivity and specificity of this algorithm were 93.8 and 82.6%, respectively. For those who did not answer the specific validation questionnaire, we used data from the medication reimbursement database and women were considered as cases if they

had had reimbursements of any medication considered to be specific for RA. Sensitivity and specificity of this method were 70.5 and 87.3%, respectively.

For the present study, only incident cases, diagnosed after Q3 (dietary questionnaire), were included and we excluded women who did not complete any of the three questionnaires (Q9, Q10 and Q11) collecting self-reported diagnosis of RA, prevalent RA cases occurring before baseline, and RA cases with unavailable date of diagnosis.

2.3. Fish consumption

The dietary questionnaire was sent between 1993 and 1995 at the same time as the third questionnaire (Q3). It was developed and validated for the purpose of the cohort study [12]. It included quantitative questions on the intake and the frequency of food group consumption with the help of a booklet of pictures of portion sizes, as well as qualitative questions on food groups. It assessed the consumption of 208 foods. The questionnaire had been previously validated in a dedicated study using twelve 24-h recalls carried out monthly as the reference [12]. After one year, its reproducibility has been shown to be satisfying (the percentage of subjects classified in the same or adjacent quintile by questionnaire as well as by 24-hour recall being on average 76% for food).

Daily consumption of fish was estimated in gram per days and included the consumption of the lean fishes (hake, pollack, common ling, dab, haddock, sole, whiting, and/or cod) and oily fishes (sardine, mackerel, salmon, trout, and/or tuna).

Women were classified into approximate tertiles of fish consumption (low, moderate, or high consumption), lean fish consumption and of oily fish consumption.

2.4. Other covariates

Education level (< High School, up to 2-level university, 3-4 level university) and passive smoking exposure (exposed or not) in childhood were available at inclusion in the cohort. Personal smoking status (non-smoker, former smoker, current smoker), physical activity (assessed in metabolic equivalents of task [hours per week]), body mass indexes (BMI) at baseline were available. Gastrointestinal disorders (normal transit, diarrhoea, constipation, or alternating diarrhoea/constipation), which have been shown to be associated with the risk of RA in our cohort [13], were also assessed at baseline.

2.5. Statistical analysis

Follow-up began on the date the dietary questionnaire was returned (baseline), and women contributed person-time until the date of RA diagnosis, the last completed questionnaire, death, or loss to follow-up, whichever occurred first.

To estimate the risk of RA associated with fish, lean fish, and oily fish consumptions [hazard ratios (HR) and their 95% confidence intervals (95% CI)], we used Cox multivariable regression models. Model 1 used age as the time scale and was adjusted on energy intake. Model 2 was further adjusted for other potential cofounders (BMI,

education level, and physical activity), and known or suspected risk factors for RA (personal smoking exposure, exposure to passive smoking in childhood, and gastrointestinal transit). [14,15]

Because smoking is a major risk factor for RA, we first tested an interaction term between fish consumption and smoking, and stratified the analyses on the smoking status (ever and never-smokers).

3. Results

3.1. Study population

Among the 98,995 women of the cohort, 72,668 women filled in the dietary questionnaire, and 62,639 met the inclusion criteria, including 480 incident RA cases (Figure 1). Incident RA cases were diagnosed after a mean of 11.7 (\pm 5.8) years after baseline. Mean (\pm SD) age at RA diagnosis was 65.2 (\pm 8.3) years.

Among them, 153 (31.9%) cases had positive RF and/or ACPA and were considered seropositive. The seropositive status of the other cases was considered as unknown.

Characteristics of the study population according to the tertiles of fish consumption are presented in Table 1. Tertile 1 corresponded of a daily consumption of <16.7 g/day; tertile 2 between 16.7 and 31.1 g/day (corresponding to 117 to 218 g/week of approximately 1 to 2 servings per week); tertile 3 above >31.1 g/day. Only 1,356 women (1.9%) had no consumption of white and/or oily fish. Mean (SD) consumption of lean fish was 14.0 (10.7) g/day, and mean (SD) consumption of oily fish was 14.4 (9.32) g/day.

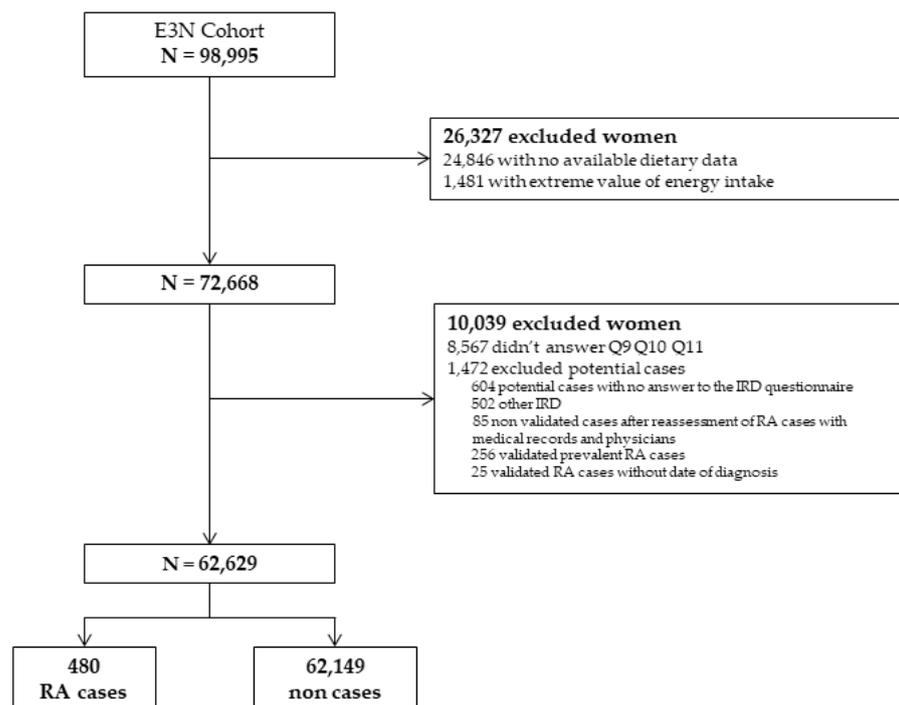


Figure 1. Flow chart. E3N: *Etude Epidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle générale de l'Education Nationale*; IRD: inflammatory rheumatic disease; RA: rheumatoid arthritis;

Table 1. Baseline characteristics of the study population by tertiles of fish consumption (N=62,629)

	All (N=62,629)	Fish consumption		
		1st tertile (0–16.7 g/day) (N=20,681)	2nd tertile (16.7–31.1 g/day) (N=19,749)	3rd tertile (31.1–261 g/day) (N=22,199)
Age at baseline (years)	52.5 (6.5)	52.3 (6.5)	52.1 (6.4)	53.1 (6.5)
Incident RA after baseline	480 (0.8)	172 (0.8)	121 (0.6)	187 (0.8)
Educational level				
< High School	8,322 (13.3)	3,091 (14.9)	2,542 (12.8)	2,689 (12.1)
Up to 2-level university	32,032 (51.1)	10,754 (52.0)	10,123 (51.3)	11,155 (50.3)
≥3 level university	22,275 (35.6)	6,836 (33.1)	7,084 (35.9)	8,355 (37.6)
Smoking status				
Current smoker	8,269 (13.2)	2,779 (13.5)	2,532 (12.8)	2,958 (13.3)
Non smoker	33,558 (53.6)	11,401 (55.1)	10,622 (53.8)	11,535 (52.0)
Former smoker	20,802 (33.2)	6,501 (31.4)	6,595 (33.4)	7,706 (34.7)
Passive smoking in childhood	8,972 (14.3)	3,043 (14.7)	2,880 (14.6)	3,049 (13.7)
Gastrointestinal transit				
Normal	45,104 (72.0)	14,814 (71.6)	14,319 (72.5)	15,971 (71.9)
Diarrhoea	1,720 (2.8)	569 (2.8)	541 (2.8)	610 (2.8)
Constipation	8,579 (13.7)	2,922 (14.1)	2,631 (13.3)	3,026 (13.6)
Alternating diarrhoea/constipation	7,226 (11.5)	2,376 (11.5)	2,258 (11.4)	2,592 (11.7)
Body mass index (kg/m ²)	22.9 (3.2)	22.7 (3.1)	22.8 (3.2)	23.2 (3.3)
Physical activity (MET.h / week)	44.8 (28.7)	44.2 (28.7)	44.2 (28.1)	45.9 (29.4)
Total daily intake (except alcohol) (kcal/d)	2,136.3 (542.4)	2,034.9 (525.4)	2,159.0 (529.4)	2,210.4 (555.1)

Results are expressed as N (%) for categorical variables and mean (STD) for continuous variables. Abbreviations: RA: rheumatoid arthritis; MET: metabolic equivalents of task;

3.2. Overall fish consumption and risk of RA

Associations between tertiles of overall fish consumption and the risk of RA are presented in table 2. In the whole population, compared with low fish consumption (tertile 1; ≤ 16.7 g/day), a moderate consumption (tertile 2) was associated with a lower risk of RA (HR 0.74; 95% CI [0.59; 0.94] in model 2). However, there was no association with a high consumption of fish (tertile 3) (HR 0.99; 95% CI [0.80; 1.22] in model 2). Overall, there were no linear association with fish consumption (P for linear trend 0.65).

There was no interaction between fish consumption and smoking (P for interaction 0.80). However, as prespecified, we conducted stratified our analyses based on personal smoking status (ever- or never smokers) (Table 2). There was no association between fish consumption and the risk of RA among never-smokers, but a moderate consumption of fish (tertile 2) was associated with a decreased risk of RA among ever-smokers (HR 0.61; 95%CI [0.44–0.85] in model 2).

Table 2. Hazard ratios (95% confidence intervals) for the risk of rheumatoid arthritis (RA) by tertiles of fish consumption (N = 62,629)

Fish consumption	Non-cases N (%)	RA N (%)	Model 1 HR (95% CI)	Model 2 HR (95% CI)
<i>All population</i>	N=62,149	N=480		
Tertile 1 (0–16.7 g/day)	20,509 (33.00)	172 (35.83)	Reference	Reference
Tertile 2 (16.7–31.1 g/day)	19,628 (31.58)	121 (25.21)	0.74 [0.58; 0.93]	0.74 [0.59; 0.94]
Tertile 3 (31.1–261 g/day)	22,012 (35.42)	187 (38.96)	0.99 [0.80; 1.22]	0.99 [0.80; 1.22]
P_{trend}			0.63	0.65
<i>Never smokers</i>	N=33,314	N=244		
Tertile 1 (0–16.7 g/day)	11,322 (33.99)	79 (32.38)	Reference	Reference
Tertile 2 (16.7–31.1 g/day)	10,556 (31.69)	66 (27.05)	0.89 [0.64; 1.24]	0.90 [0.65; 1.25]
Tertile 3 (31.1–261 g/day)	11,436 (34.33)	99 (40.57)	1.19 [0.88; 1.60]	1.21 [0.90; 1.64]
P_{trend}			0.15	0.12
<i>Ever smokers</i>	N=28,835	N=236		
Tertile 1 (0–16.7 g/day)	9,187 (31.86)	93 (39.41)	Reference	Reference
Tertile 2 (16.7–31.1 g/day)	9,072 (31.46)	55 (23.31)	0.60 [0.43; 0.84]	0.61 [0.44; 0.85]
Tertile 3 (31.1–261 g/day)	10,576 (36.68)	88 (37.29)	0.81 [0.60; 1.09]	0.81 [0.60; 1.08]
P_{trend}			0.39	0.36

M1: Adjusted for total daily intake except alcohol (kcal/d), and age (as the timescale)

M2: M1+ body mass index (kg/m²) (< 18.5 kg/m², [18.5–25[kg/m², [25–30[kg/m², \geq 30 kg/m²), smoking status (current smoker, non-smoker, former smoker, except for stratified analyses), passive smoking in childhood (no, yes), gastrointestinal transit (normal, diarrhoea, constipation, alternating diarrhoea/constipation), educational level (< High School, up to 2-level university, 3-4 level university), and physical activity (in quartiles)

3.3. Lean fish and risk of RA

Associations between tertiles of lean fish consumption, including hake, pollack, common ling, dab, haddock, sole, whiting, and/or cod, and the risk of RA are presented in table 4. In the whole population, as well as in stratified analyses on personal smoking status, there was no association between lean fish consumption and the risk of RA (HR 1.03; 95% CI [0.83; 1.28] in model 2 for a moderate consumption of lean fish compared to a low consumption).

Table 4. Hazard ratios (95% confidence intervals) for the risk of rheumatoid arthritis (RA) by tertiles of lean fish consumption, including hake, pollack, common ling, dab, haddock, sole, whiting, and/or cod (N = 62,629)

Daily lean fish consumption (hake, pollack, common ling, dab, haddock, sole, whiting, and/or cod)	Non-cases N (%)	RA N (%)	Model 1 HR (95% CI)	Model 2 HR (95% CI)
<i>All population</i>	N=62,149	N=480		
Tertile 1 (0–5.14 g/day)	20750 (33.39)	159 (33.13)	Reference	Reference
Tertile 2 (5.14–16.7 g/day)	20701 (33.31)	164 (34.17)	1.01 [0.82; 1.26]	1.03 [0.83; 1.28]
Tertile 3 (16.7–181.8 g/day)	20698 (33.30)	157 (32.71)	0.95 [0.76; 1.18]	0.96 [0.77; 1.20]
<i>P_{trend}</i>			0.6104	0.6708
<i>Never smokers</i>	N=33,314	N=244		
Tertile 1 (0–5.14 g/day)	11063 (33.21)	77 (31.56)	Reference	Reference
Tertile 2 (5.14–16.7 g/day)	11291 (33.89)	85 (34.84)	1.06 [0.78; 1.45]	1.07 [0.79; 1.46]
Tertile 3 (16.7–181.8 g/day)	10960 (32.90)	82 (33.61)	1.02 [0.75; 1.39]	1.03 [0.76; 1.41]
<i>P_{trend}</i>			0.9455	0.8800
<i>Ever smokers</i>	N=28,835	N=236		
Tertile 1 (0–5.14 g/day)	9687 (33.59)	82 (34.75)	Reference	Reference
Tertile 2 (5.14–16.7 g/day)	9410 (32.63)	79 (33.47)	0.97 [0.71; 1.33]	0.99 [0.73; 1.35]
Tertile 3 (16.7–181.8 g/day)	9738 (33.77)	75 (31.78)	0.88 [0.64; 1.21]	0.89 [0.65; 1.22]
<i>P_{trend}</i>			0.4171	0.4413

M1: Adjusted for total daily intake except alcohol (kcal/d), and age (as the timescale)

M2: M1+ body mass index (kg/m²) (< 18.5 kg/m², [18.5–25[kg/m², [25–30[kg/m², ≥ 30 kg/m²), smoking status (current smoker, non-smoker, former smoker, except for stratified analyses), passive smoking in childhood (no, yes), gastrointestinal transit (normal, diarrhoea, constipation, alternating diarrhoea/constipation), educational level (< High School, up to 2-level university, 3–4 level university), and physical activity (in quartiles)

3.4. Oily fish and risk of RA

Associations between tertiles of oily fish consumption, including sardine, mackerel, salmon, trout, and/or tuna, and the risk of RA are presented in table 4. In the whole population, there were a trend toward a reduced risk of RA with moderate fish oily fish consumption, although not statistically significant (HR 0.81; 95% CI [0.65; 1.01]).

There was no interaction between oily fish consumption and the risk of RA (P for interaction = 0.25). However, as prespecified, we conducted stratified our analyses based on personal smoking status (ever- or never smokers). We found a negative association between moderate fish consumption and the risk of RA among never smoking women (HR 0.70; 95% CI [0.51; 0.98] in model 2), but not among ever smoking women.

Table 5. Hazard ratios (95% confidence intervals) for the risk of rheumatoid arthritis (RA) by tertiles of oily fish consumption including sardine, mackerel, salmon, trout, and/or tuna (N = 62,629)

Daily oily fish consumption (sardine, mackerel, salmon, trout, and/or tuna)	Non-cases N (%)	RA N (%)	Model 1 HR (95% CI)	Model 2 HR (95% CI)
<i>All population</i>	N=62,149	N=480		
Tertile 1 (0–5.7 g/day)	20,794 (33.46)	171 (35.63)	Reference	Reference
Tertile 2 (5.7–14.3 g/day)	20,736 (33.36)	138 (28.75)	0.81 [0.65; 1.01]	0.81 [0.65; 1.02]
Tertile 3 (14.3–261 g/day)	20,619 (33.18)	171 (35.63)	1.01 [0.81; 1.25]	1.01 [0.81; 1.25]
P_{trend}			0.5766	0.5868
<i>Never smokers</i>	N=33,314	N=244		
Tertile 1 (0–5.7 g/day)	11,570 (34.73)	90 (36.89)	Reference	Reference
Tertile 2 (5.7–14.3 g/day)	11,066 (33.22)	61 (25.00)	0.70 [0.51; 0.98]	0.71 [0.51; 0.98]
Tertile 3 (14.3–261 g/day)	10,678 (32.05)	93 (38.11)	1.10 [0.82; 1.48]	1.12 [0.84; 1.50]
P_{trend}			0.2026	0.1732
<i>Ever smokers</i>	N=28,835	N=236		
Tertile 1 (0–5.7 g/day)	9,224 (31.99)	81 (34.32)	Reference	Reference
Tertile 2 (5.7–14.3 g/day)	9,670 (33.54)	77 (32.63)	0.91 [0.66; 1.24]	0.91 [0.67; 1.24]
Tertile 3 (14.3–261 g/day)	9,941 (34.48)	78 (33.05)	0.90 [0.66; 1.23]	0.88 [0.65; 1.21]
P_{trend}			0.5575	0.4887

M1: Adjusted for total daily intake except alcohol (kcal/d), and age (as the timescale)

M2: M1+ body mass index (kg/m²) (< 18.5 kg/m², [18.5-25[kg/m², [25-30[kg/m², ≥ 30 kg/m²), smoking status (current smoker, non-smoker, former smoker, except for stratified analyses), passive smoking in childhood (no, yes), gastrointestinal transit (normal, diarrhoea, constipation, alternating diarrhoea/constipation), educational level (< High School, up to 2-level university, 3-4 level university), and physical activity (in quartiles)

4. Discussion

In our large population-based cohort study of French women, there was a U-shaped relationship between overall fish consumption and the risk of RA, with a reduced RA risk only in moderate consumers (tertile 2 roughly corresponding to 1 to 2 weekly serving of fish). The inverse association was restricted to ever-smokers. When separately considering oily and lean fish, the second tertile of oily fish consumption was inversely associated with the risk of RA only in never-smokers, while there was no association whatsoever with lean fish.

A non-linear association between fish consumption and RA risk was previously reported in a non-linear approach for modelling by Di Giuseppe *et al.* [5]. In their dose-response meta-analysis including seven studies (four case-controls and three prospective cohort studies), when fish consumption was modelled using restricted cubic splines, the risk of RA was decreased for up to two servings per week, followed by a slight increase in risk for higher consumption. Numerous studies support the potential benefits of omega-3 fatty acids, mainly docosahexaenoic (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA), on metabolic diseases based on their antioxidant and anti-inflammatory properties [18]. A potential explanation by the authors might be a balance of omega-3 fatty acids with the presence of contaminants such as polychlorinated biphenyls, which have been found to be positively associated with RA [16]. Thus, an excess of fish consumption and of those contaminants could counterbalance potential protective effects of omega-3 fatty acids.

The overall association between overall fish consumption and the risk of RA in the present study seemed restricted to ever-smokers. Similar results were reported in the Nurses' Health study I and II, where fish intake attenuated the strong association with smoking for RA diagnosed ≤ 55 years of age, suggesting that fish intake may exert effects by lowering inflammation due to smoking [8]. The authors found in their cohort an interaction between fish consumption and smoking. In another study of our group, we reported an inverse association between adherence to the Mediterranean diet and RA risk among ever-smokers but not among never-smokers, which is consistent with the present findings and suggests some benefit against the tobacco-associated risk [17]. Thus, we hypothesized that those findings could be explained by the differences in RA pathophysiologic mechanisms between smokers and non-smokers. Thus, increased oxidant effect of smoking might be counterbalanced by the antioxidant effect of the Mediterranean diet and/or omega-3 fatty acids intake. On the other hand, the potential benefit of omega-3 fatty acid intake could be lost by the increased intake of contaminants, especially mercury and endocrine disruptors with a high consumption of fish.

Finally, we found a trend towards an inverse association between moderate consumption of oily fish, rich in omega 3, and the risk of RA in the whole population, but this association was only found among never smoking women. Even if these results are different from those found with total fish consumption, they suggest that a high portion of omega 3 might have a protective role on autoimmunity itself, independently of smoking.

We acknowledge some limitations to our study. First, our population only included French women, but the higher prevalence in women made our population appropriate to test our diagnosis. Nevertheless, our population mainly include teachers, whose dietary

habits might differ from general French population. In addition, identification of RA cases relied on self-reported data, but we improved the accuracy of our case identification by using a specific questionnaire and a medication database. Finally, fish consumption was assessed only a single time. However, this questionnaire has been shown to have high validity and to be reproducible among a subset of participants [12].

Nevertheless, our study has several strengths including the large cohort size, the rather large number of cases and the long follow-up period, with a high statistical power. In addition, we were able to separately analyse the effect of lean fish consumption and oily fish consumption, and the trend toward a reduced risk of RA was only found with oily fish consumption, rich in omega-3 fatty acids. To our knowledge, our study was the first to separately analyse lean fish and oily fish consumption and the risk of RA.

5. Conclusions

In conclusion, while there is no strong linear association between fish consumption and the risk of RA, moderate fish consumption, roughly corresponding to 1 to 2 weekly portions of fish, could reduce this risk and potentially counterbalance the increased risk of RA induced by smoking. Further studies on larger datasets are requested to further investigate the potential effects of oily and lean fish on RA risk.

Author Contributions: Conceptualization, Y.N. and R.S.; methodology, Y.N. and R.S.; resources, Y.N., C.S., MC.BR. and R.S.; writing—original draft preparation, Y.N.; writing—review and editing, Y.N., C.S., X.M., MC.BR. and R.S.; supervision, MC.BR. and R.S.; All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The cohort was supported by a state grant ANR-10-COHO-0006 from the *Agence Nationale de la Recherche* within the *Investissement d'Avenir* program. This study was conducted thanks to a research grant from FOREUM Foundation for Research in Rheumatology. In addition, the validation study was conducted with the financial support from the *Société Française de Rhumatologie*.

Institutional Review Board Statement: Approval was obtained from the French National Commission for Data Protection and Individual Freedom (327346-V14) and the French Advisory Committee on Information Processing in Material Research in the Field of Health (13.794).

Informed Consent Statement: All participants signed an informed consent form at study entry

Data Availability Statement: Data are available upon reasonable request.

Acknowledgments: The authors are indebted to all participants for their continued participation. The authors would like to thank Pascale Gerbouin-Rerolle, Maxime Valdenaire and Roselyn Rima Gomes for their help on data management. The present work was performed using data from the Inserm E3N cohort and support from the MGEN, Gustave Roussy, and the *Ligue contre le Cancer* for setting up and maintaining the cohort.

Conflicts of Interest The authors declare no conflict of interest.

References

1. Klareskog, L.; Padyukov, L.; Rönnelid, J.; Alfredsson, L. Genes, Environment and Immunity in the Development of Rheumatoid Arthritis. *Curr. Opin. Immunol.* **2006**, *18*, 650–655, doi:10.1016/j.coi.2006.06.004.
2. Karlson, E.W.; Chang, S.-C.; Cui, J.; Chibnik, L.B.; Fraser, P.A.; De Vivo, I.; Costenbader, K.H. Gene-Environment Interaction between HLA-DRB1 Shared Epitope and Heavy Cigarette Smoking in Predicting Incident Rheumatoid Arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **2010**, *69*, 54–60, doi:10.1136/ard.2008.102962.
3. Sparks, J.A.; Costenbader, K.H. Rheumatoid Arthritis in 2017: Protective Dietary and Hormonal Factors Brought to Light. *Nat. Rev. Rheumatol.* **2018**, *14*, 71–72, doi:10.1038/nrrheum.2017.216.
4. Mohan, D.; Mente, A.; Dehghan, M.; Rangarajan, S.; O'Donnell, M.; Hu, W.; Dagenais, G.; Wielgosz, A.; Lear, S.; Wei, L.; et al. Associations of Fish Consumption With Risk of Cardiovascular Disease and Mortality Among Individuals With or Without Vascular Disease From 58 Countries. *JAMA Intern. Med.* **2021**, *181*, 631–649, doi:10.1001/jamainternmed.2021.0036.
5. Di Giuseppe, D.; Crippa, A.; Orsini, N.; Wolk, A. Fish Consumption and Risk of Rheumatoid Arthritis: A Dose-Response Meta-Analysis. *Arthritis Res. Ther.* **2014**, *16*, 446, doi:10.1186/s13075-014-0446-8.
6. Linos, A.; Kaklamanis, E.; Kontomerkos, A.; Koumantaki, Y.; Gazi, S.; Vaiopoulos, G.; Tsokos, G.C.; Kaklamanis, Ph. The Effect of Olive Oil and Fish Consumption on Rheumatoid Arthritis - A Case Control Study. *Scand. J. Rheumatol.* **1991**, *20*, 419–426, doi:10.3109/03009749109096821.
7. Rosell, M.; Wesley, A.-M.; Rydin, K.; Klareskog, L.; Alfredsson, L.; Group, the E. study Dietary Fish and Fish Oil and the Risk of Rheumatoid Arthritis. *Epidemiology* **2009**, *20*, 896–901, doi:10.1097/EDE.0b013e3181b5f0ce.
8. Sparks, J.A.; O'Reilly, É.J.; Barbhuiya, M.; Tedeschi, S.K.; Malspeis, S.; Lu, B.; Willett, W.C.; Costenbader, K.H.; Karlson, E.W. Association of Fish Intake and Smoking with Risk of Rheumatoid Arthritis and Age of Onset: A Prospective Cohort Study. *BMC Musculoskelet. Disord.* **2019**, *20*, 2, doi:10.1186/s12891-018-2381-3.
9. Sundström, B.; Johansson, I.; Rantapää-Dahlqvist, S. Diet and Alcohol as Risk Factors for Rheumatoid Arthritis: A Nested Case–Control Study. *Rheumatol. Int.* **2015**, *35*, 533–539, doi:10.1007/s00296-014-3185-x.
10. Shahidi, F.; Ambigaipalan, P. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits. *Annu. Rev. Food Sci. Technol.* **2018**, *9*, 345–381, doi:10.1146/annurev-food-111317-095850.
11. Clavel-Chapelon, F.; van Liere, M.J.; Giubout, C.; Niravong, M.Y.; Goulard, H.; Le Corre, C.; Hoang, L.A.; Amoyel, J.; Auquier, A.; Duquesnel, E. E3N, a French Cohort Study on Cancer Risk Factors. E3N Group. Etude Epidémiologique Auprès de Femmes de l'Education Nationale. *Eur. J. Cancer Prev. Off. J. Eur. Cancer Prev. Organ. ECP* **1997**, *6*, 473–478.
12. van Liere, M.J.; Lucas, F.; Clavel, F.; Slimani, N.; Villeminot, S. Relative Validity and Reproducibility of a French Dietary History Questionnaire. *Int. J. Epidemiol.* **1997**, *26 Suppl 1*, S128-136.
13. Nguyen, Y.; Mariette, X.; Salliot, C.; Gusto, G.; Boutron-Ruault, M.-C.; Seror, R. Chronic Diarrhoea and Risk of Rheumatoid Arthritis: Findings from the French E3N-EPIC Cohort Study. *Rheumatology*, doi:10.1093/rheumatology/keaa133.
14. Nguyen, Y.; Mariette, X.; Salliot, C.; Gusto, G.; Boutron-Ruault, M.-C.; Seror, R. Chronic Diarrhoea and Risk of Rheumatoid Arthritis: Findings from the French E3N-EPIC Cohort Study. *Rheumatology* **2020**, *59*, 3767–3775, doi:10.1093/rheumatology/keaa133.
15. Seror, R.; Henry, J.; Gusto, G.; Aubin, H.-J.; Boutron-Ruault, M.-C.; Mariette, X. Passive Smoking in Childhood Increases the Risk of Developing Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology* **2019**, *58*, 1154–1162, doi:10.1093/rheumatology/key219.
16. Lee, D.-H.; Steffes, M.; Jacobs, D.R. Positive Associations of Serum Concentration of Polychlorinated Biphenyls or Organochlorine Pesticides with Self-Reported Arthritis, Especially Rheumatoid Type, in Women. *Environ. Health Perspect.* **2007**, *115*, 883–888, doi:10.1289/ehp.9887.
17. Nguyen, Y.; Salliot, C.; Gelot, A.; Gambaretti, J.; Mariette, X.; Boutron-Ruault, M.-C.; Seror, R. Mediterranean Diet and Risk of Rheumatoid Arthritis: Findings From the French E3N-EPIC Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* **2021**, *73*, 69–77, doi:https://doi.org/10.1002/art.41487.
18. Lorente-Cebrián, S.; Costa, A.G.V.; Navas-Carretero, S.; Zabala, M.; Martínez, J.A.; Moreno-Aliaga, M.J. Role of Omega-3 Fatty Acids in Obesity, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Diseases: A Review of the Evidence. *J. Physiol. Biochem.* **2013**, *69*, 633–651, doi:10.1007/s13105-013-0265-4.

Titre : Etude des associations entre tabagisme passif, troubles du transit, alimentation et le risque de polyarthrite rhumatoïde dans la cohorte E3N

Mots clés : polyarthrite rhumatoïde, tabagisme passif, microbiote, troubles gastro-intestinaux, régime méditerranéen

Résumé : La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie rhumatismale de physiopathologie complexe, où il semble exister une interaction entre des facteurs génétiques et des agents environnementaux.

L'objectif de ce projet doctoral était d'étudier les associations entre l'exposition au tabagisme passif dans l'enfance ou à l'âge adulte, les troubles du transit gastro-intestinal, ainsi que certains régimes alimentaires et le risque de PR dans une grande cohorte prospective de femmes françaises.

Nous nous sommes basés sur les données de la cohorte française E3N-EPIC, suivant 98 995 femmes depuis 1990, initialement créée afin d'étudier les principaux facteurs de risque de cancer et de maladies chroniques chez les femmes. Nous avons d'abord identifié 964 cas de PR dans la cohorte, après avoir conçu et validé différents algorithmes, pour améliorer la précision des diagnostics auto-rapportés de PR, souvent inexacts.

Nos résultats suggèrent que l'exposition au tabagisme passif dans l'enfance et à l'âge adulte augmente le risque de PR, du même ordre de grandeur que le tabagisme actif.

Basé sur de récentes études montrant le lien entre microbiote et PR, nous avons également évalué l'association entre les troubles du transit intestinal et le risque de PR. Nous avons constaté que la diarrhée chronique était associée à un risque accru de développement ultérieur de PR, en particulier chez les femmes exposées au tabac. Enfin, nous avons également étudié l'association entre le régime méditerranéen et le risque de PR et constaté qu'une forte adhésion à un régime méditerranéen pouvait réduire le risque de PR chez les femmes exposées au tabac, possiblement en contrebalançant l'effet oxydant de la cigarette.

Ce projet a ainsi mis en évidence d'autres facteurs environnementaux associés au risque de PR, à partir d'une grande cohorte prospective. Si nos résultats étaient confirmés dans d'autres études, ils pourraient avoir des implications importantes dans la compréhension de la physiopathologie de la PR et dans sa prévention, en particulier chez les personnes à haut risque tels que les apparentés de patients.

Title: Associations between passive smoking, gastro-intestinal disorders, diet, and the risk of rheumatoid arthritis in the E3N cohort

Keywords: rheumatoid arthritis, passive smoking, microbiota, gastro-intestinal disorders, Mediterranean diet

Abstract: Rheumatoid arthritis (RA) is a rheumatic disease of complex pathophysiology. Both genetic factors and environmental agents interact in the pathogenesis by triggering autoimmunity.

The objective of this project was to study the relationships between passive smoking exposure in childhood or in adulthood, gastrointestinal disorders, dietary habits, and the risk of RA in a large prospective cohort of French women.

To achieve our objective, we used data from the French E3N-EPIC cohort, which enrolled 98,995 women since 1990 to study the main risk factors for cancer and severe chronic conditions in women. We first identified 964 of RA in the cohort, after devising and validating different algorithms, to improve the accuracy of the self-reported diagnoses of RA, which was often inaccurate.

Our results suggested that passive smoking exposures in childhood and in adulthood increase the risk of RA, with the same magnitude as active cigarette smoking.

Based on recent studies on microbiota and the risk of RA, we also assessed the association between gastro-intestinal disorders and the risk of RA. We found that chronic diarrhea was associated with an increased risk of subsequent RA development, particularly among ever-smokers. Finally, we also studied the association between a Mediterranean diet and the risk of RA and found that a strong adherence to a Mediterranean diet could reduce the risk of RA among ever-smoking women, counterbalancing the oxidant effect of tobacco.

This project highlighted other environmental factors associated with the risk of RA, based on a prospective cohort study. If replicated and confirmed in future research, these findings may ultimately have important implications in the understanding of RA pathophysiology and in RA prevention, especially in high-risk individuals, such as relatives of patients.