



**HAL**  
open science

**Évaluation de suivi des recommandations de la  
prescription du méthotrexate dans la polyarthrite  
rhumatoïde lors du traitement initial et en association  
aux biothérapies : étude monocentrique sur 214 patients  
et revue de la littérature**

Armane Hadj Hamou

► **To cite this version:**

Armane Hadj Hamou. Évaluation de suivi des recommandations de la prescription du méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde lors du traitement initial et en association aux biothérapies : étude monocentrique sur 214 patients et revue de la littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. hal-01932249

**HAL Id: hal-01932249**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932249v1>**

Submitted on 23 Nov 2018

**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.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

## **THÈSE**

pour obtenir le grade de

### **DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

**Amrane HADJ HAMOU**

le 10 Octobre 2016

**Evaluation de suivi des recommandations de la prescription du méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde lors du traitement initial et en association aux biothérapies :  
Etude monocentrique sur 214 patients et revue de la Littérature.**

**Membres du jury :**

**Président :**

M. le Professeur Damien LOEUILLE

**Juges :**

M. le Professeur Pierre GILLET

Mme le Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE  
(directrice de thèse)

M. le Docteur Nicolas ROUX



**Président de l'Université de Lorraine :**  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine**  
**Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyens**

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

**Assesseurs :**

**Premier cycle :** Dr Guillaume GAUCHOTTE

**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER

**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Innovations pédagogiques :* Pr Bruno CHENUUEL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*Animation de la recherche clinique :* Pr François ALLA

*Affaires juridiques et Relations extérieures :* Dr Frédérique CLAUDOT

*Vie Facultaire et SIDES :* Pr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

*Etudiant :* M. Lucas SALVATI

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume VOGIN

*Commission de prospective facultaire :* Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Dr Chantal KOHLER

*Plan Campus :* Pr Bruno LEHEUP

*International :* Pr Jacques HUBERT

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY  
 Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE  
 Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL  
 Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY  
 Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE  
 Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD - Hubert GERARD  
 Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN  
 Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE  
 Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE  
 Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Pierre MATHIEU  
 Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS  
 Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL  
 Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT  
 Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ  
 Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET  
 Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Alain GERARD - Professeure Michèle KESSLER – Professeur François KOHLER  
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ  
Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN  
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur François PLENAT  
Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Paul VERT  
Professeur Michel VIDAILHET

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV – Professeur Bernard FOLIGUET

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON

Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

### 44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### 45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur François ALLA - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

### 47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT – Professeure Marie-Thérèse RUBIO

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER  
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT - Professeur Yves MARTINET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET  
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Docteure Chantal KOHLER

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Jean-Marie ESCANYE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)**

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

**2<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)**

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS (*stagiaire*)

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)**

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN (*stagiaire*)

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)**

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie*)**

Docteur Nicolas GIRERD

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Rhumatologie*)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Dermato-vénérologie*)**

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine générale*)**

Docteure Elisabeth STEYER

**54<sup>ème</sup> Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)**

Docteur Patrice GALLET



=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

### 5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

### 7<sup>ème</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

### 19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

### 60<sup>ème</sup> Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

### 64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

### 65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

### 66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE

Docteur Jean-Michel MARTY

=====

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

# Remerciements

**À notre Maître et président de thèse,**

**Monsieur le professeur Damien LOEUILLE,**

**Professeur de Rhumatologie**

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury et de juger notre travail.

Nous avons bénéficié de vos qualités d'enseignant que ce soit dans les domaines de la clinique, de l'imagerie ou de la rhumatologie interventionnelle. Nous avons apprécié votre sympathie et votre bienveillance.

Vous trouverez ici l'expression de notre gratitude et de notre respect.

.

**À notre Maître et juge,**

**Monsieur le professeur Pierre GILLET**

**Professeur de pharmacologie fondamentale, Pharmacologie Clinique**

Vous nous faites l'honneur de participer au jury de notre thèse.

Nous apprécions votre intérêt pour ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre respect.

**À notre Maître et Directrice de Thèse,**

**Mme le professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE**

**Professeur de rhumatologie**

Nous vous remercions de nous avoir confié le sujet de cette thèse et de nous avoir aidés tout au long de sa réalisation.

Nous avons apprécié l'importance que vous accordez au patient et à l'examen clinique. Nous avons également bénéficié de vos connaissances en imagerie.

Votre exigence nous a permis de progresser.

Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements et de notre profond respect

**À notre juge,**

**Le Dr Nicolas ROUX,**

**Docteur en rhumatologie**

Je te suis très reconnaissant d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. J'ai beaucoup apprécié ta gentillesse, tes conseils, ta générosité dans la transmission des connaissances ainsi que ton humour lors des visites médicales quotidiennes.

Tu trouveras ici l'expression de ma gratitude.

**Au Dr Patrice PERE,**

Je vous remercie pour votre accueil en hôpital de jour. J'ai apprécié votre bonne humeur, votre générosité, votre prise en charge pragmatique des patients et votre façon didactique d'aborder la rhumatologie (les fameux diagnostics radiologiques à trouver tous les jours !).

**Au Dr RAT Anne Christine.**

Je vous remercie de m'avoir transmis vos connaissances lors de mon passage en hospitalisation de semaine. J'ai pu apprécier votre gentillesse et votre qualité d'écoute du patient.

**À nos maîtres de stage qui ont contribué à notre formation tout au long de notre internat :**

**Dr CELANT, Dr PAUL, Dr DINTINGER, Dr VERAN, Dr VITOUX, Dr PROUTEAU.**

**Au Dr IBBA-MULLER et au Pr DE KORWIN.**

**À tous mes co-internes et chefs de clinique** et plus particulièrement,

**À Carole,** qui m'a fait découvrir la rhumatologie au CHU et fait réaliser mes premières infiltrations

**À Julian,** ne change rien

**A Remy, Elodie et Clémence**

**À Nicolas,** toujours très agréable de travailler avec toi, un super co-interne.

**À Julia, Camille et Alexandra**

**À Edem,** pour ta sympathie

**À Léa,**

Pour ton soutien pour ce travail et ton soutien de tous les jours. Pour ton amour, ta joie de vivre.

**À mes parents et mes frères Nassim et Sofiane**

Merci ... pour tout.

**À Arnaud**

Pour ton amitié fidèle depuis l'enfance. C'est toujours un plaisir de te retrouver à Auxerre.

**À Bertrand**

Pour ton amitié et les moments partagés ensemble pendant l'externat. Pour nos sorties ciné, resto, les vacances VTT et les week-ends chez les parents.

**À Mathieu Hausner**

Pour ton amitié. Tu es un auxerrois maintenant !

**À Aude et Alex**

Pour votre amitié et les soirées jeux.

**À Célia, Fabien, Marie-Caroline, Mathieu, Marie, Marianne, Nicolas, Guillaume, Charlotte, Vaso et Pierryck,**

Toujours un plaisir de vous retrouver pour une soirée ou un week-end. On se retrouvera en Lorraine et à Lorient !

## SERMENT

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».



## Glossaire

**ACPA:** Anti-Citrullinated Protein Antibodies

**ACR:** American College of Rheumatology

**ADA:** Anti-Drug Antibodies

**AIR:** Auto-Immunité et Rituximab

**AMM:** Autorisation de Mise sur le Marché

**bDMARD :** biological Disease-Modifying Antirheumatic Drug

**CDAI:** Clinical Disease Activity Index

**cMMI:** counted Multimorbidity Index

**CRP:** C-Reactive Protein

**csDMARD:** conventional synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drug

**DAS:** Disease Activity Score

**EULAR:** European League Against Rheumatism

**FR:** Facteurs Rhumatoïdes

**ORA:** Orencia and Rheumatoid Arthritis

**PR:** Polyarthrite Rhumatoïde

**SDAI:** Simple Disease Activity Index

**TNF:** Tumor Necrosis Factor

**VS:** Vitesse de Sédimentation

## Sommaire

1. Avant-propos :.....	17
a. Objectif des recommandations.....	17
b. Moyens pour atteindre les objectifs.....	19
c. Le méthotrexate.....	21
d. Les biomédicaments.....	23
e. Conclusion.....	27
f. Bibliographie .....	28
2. Article :.....	37
a. Résumé : .....	38
b. Introduction.....	40
c. Patients et méthodes.....	41
d. Résultats.....	43
e. Discussion.....	76
f. Conclusion.....	51
g. Bibliographie.....	53
h. Annexes.....	58
i. Tableau 1.....	58
ii. Tableau 2.....	59
iii. Figure 1.....	60
iv. Figure 2.....	60
v. Flow chart.....	61

## Avant-propos

Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde est actuellement bien codifié.

Dès 2010, L'EULAR a élaboré des recommandations internationales consensuelles concernant le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (1) (2) (3).

Il existe également de recommandations de la société française de rhumatologie actualisées en 2014 (4). Celles –ci sont basées sur les recommandations de l'EULAR.

### *1. Objectifs des recommandations :*

La rémission de la polyarthrite est l'objectif à court terme dans le but de prévenir les atteintes structurales et fonctionnelles qui sont considérées, avec les complications systémiques, comme les complications majeures de la polyarthrite rhumatoïde.

Il s'agit d'une stratégie dite ciblée (« Treat to Target ») qui s'inspire d'autres domaines de la médecine où des objectifs thérapeutiques ont été définis afin d'améliorer le pronostic.

On peut citer en exemple le dosage de l'hémoglobine glyquée pour le diabète, le contrôle régulier de la pression artérielle dans l'hypertension artérielle et le dosage des triglycérides et du cholestérol dans les dyslipidémies. Il existe des valeurs cibles avec un ajustement du traitement en conséquence et les patients connaissent ces valeurs ainsi que l'objectif à atteindre.

Des recommandations sur la stratégie ciblée « Treat To Target » dans la polyarthrite rhumatoïde ont été émises en 2010 (2). Elles ont été actualisées en 2014 (3).

Ces recommandations sont basées sur quatre aspects fondamentaux.

1. Le traitement est basé sur une décision partagée entre le patient et le praticien avec donc une nécessité d'éducation thérapeutique du patient.
2. L'objectif est d'améliorer la qualité de vie en contrôlant les symptômes, les lésions structurales, le handicap fonctionnel et la vie sociale.
3. Le meilleur moyen d'atteindre les objectifs est d'arrêter l'inflammation
4. Et pour cela il faut donc mesurer l'activité de la maladie.

Les dix recommandations qui découlent de ces quatre aspects sont :

1. L'objectif thérapeutique est la rémission clinique.
2. La rémission clinique est définie par l'absence de symptômes d'activité inflammatoire significative.
3. Un objectif de faible activité peut être une alternative dans le cas de polyarthrite rhumatoïde de longue date.
4. Une fois l'objectif atteint il devra être maintenu au long cours. Seule la rémission prolongée permet de mettre un terme à la progression des lésions structurales.
5. L'activité doit être mesurée par un critère composite validé qui inclut une évaluation des articulations (par exemple le DAS, le DAS 28, le SDAI, le CDAI).
6. Le traitement doit être ajusté tous les trois mois jusqu'à atteindre l'objectif.
7. L'évolution structurale, le handicap et les comorbidités doivent être pris en compte lors de la prise de décision en complément de la mesure de l'activité de la maladie. Par exemple

en cas de progression des lésions articulaires malgré l'atteinte de la cible thérapeutique, une intensification est envisageable.

8. Le choix du critère composite pour mesurer l'activité de la maladie et sa valeur cible doit dépendre des comorbidités du patient ainsi que des effets secondaires du traitement. Par exemple le nombre d'articulations douloureuses peut être surévalué en cas de fibromyalgie associée, ou si la VS est utilisée celle-ci peut être modifiée en cas de maladie intercurrente.

9. L'activité de la maladie doit être mesurée mensuellement pour les patients avec une activité forte ou modérée de la PR. Elle peut être mesurée moins fréquemment (tel que tous les 6 mois) pour les patients ayant une faible activité de la maladie prolongée ou en rémission.

10. Le rhumatologue doit impliquer le patient dans l'établissement de l'objectif du traitement et dans la stratégie thérapeutique pour atteindre cet objectif.

## *2. Moyens pour atteindre les objectifs.*

Quinze recommandations ont été élaborées par l'EULAR en 2010 pour l'utilisation des traitements de fond de la PR (1).

Ces recommandations découlent de deux principes:

- l'introduction d'un traitement de fond dès le diagnostic de PR posé
- le concept de contrôle étroit de l'activité de la maladie (tight control).

La stratégie thérapeutique repose donc sur ces deux concepts ayant fait preuve de leur efficacité et que nous allons détailler.

### *La prise en charge précoce :*

Il existe une « fenêtre d'opportunité » au début de la maladie c'est-à-dire un délai lors duquel il existe une réponse thérapeutique sans commune mesure. Cette prise en charge précoce aboutit à des bénéfices au long cours sur l'évolution de la maladie grâce à une altération du processus pathologique de la PR (5).

Cette fenêtre d'opportunité existe durant la première année d'évolution et particulièrement durant les trois premiers mois (6). Des études ont montré qu'un retard de prise en charge dans l'introduction d'un traitement de fond avait pour conséquence une évolution plus défavorable de la maladie en ce qui concerne les lésions érosives irréversibles (6) (7).

Les recommandations EULAR insistent ainsi sur l'introduction d'un traitement de fond dès le diagnostic posé (1). Dans le cas d'une polyarthrite rhumatoïde débutante les critères ACR/EULAR élaborés en 2010 permettent de poser un diagnostic avant l'apparition des lésions érosives irréversibles(8).

### *Le contrôle serré de l'activité de la maladie « tight control »*

La mesure de l'activité de la PR doit être réalisée tous les un à trois mois avec pour objectif la rémission clinique ou au moins une faible activité de la maladie. Cette stratégie dite ciblée doit être définie et expliquée au patient.

Les études montrent qu'un contrôle serré avec un suivi régulier tous les 1 à 3 mois est associé à une meilleure évolution clinique, radiographique et fonctionnelle (9) (10) (11) (12).

Cette stratégie du « tight control » montre également une amélioration de la survie des patients atteints de PR (13).

### 3. *Le méthotrexate*

Si l'avènement récent des biothérapies est perçu comme la révolution thérapeutique majeure du traitement de la PR, les recommandations récentes placent toujours le méthotrexate comme la pierre angulaire du traitement de la PR que ce soit en première intention ou en association aux biothérapies. Il s'agit du traitement de référence à proposer en première ligne en l'absence de contre-indication (1).

L'optimisation de l'utilisation du méthotrexate est donc une étape fondamentale dans la prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde.

#### *Optimisation des doses.*

Le Méthotrexate est plus efficace à des doses élevées (20 à 30 mg) (14).

Dans le but d'atteindre rapidement la rémission, le schéma thérapeutique qui semble le plus optimal est (14) :

- commencer à 15 mg par semaine
- augmenter les doses de 5 mg par mois en l'absence de rémission
- atteindre des doses de 25 à 30 mg par semaine en l'absence de rémission

Il faut cependant noter qu'en France le méthotrexate n'a l'AMM dans la PR active que pour une posologie qui ne peut excéder 20mg par semaine pour l'Imeth<sup>®</sup> , 25mg pour le Novatrex<sup>®</sup> et le Metoject<sup>®</sup>.

*Optimisation de la voie d'administration : pharmacologie du méthotrexate (15) :*

Pour la voie orale, l'absorption intestinale est incomplète avec un transport actif qui est saturable. La biodisponibilité est très variable : de 30 à 80% du produit. Il existe pour cette voie un premier passage hépatique obligatoire avec une transformation hépatique faible de 10% et une très faible élimination biliaire.

Concernant la voie parentérale, la biodisponibilité est de 100%, il n'y a pas de phénomène de saturation ni de premier passage hépatique. La biodisponibilité du Méthotrexate en parentéral est donc supérieure pour des doses élevées (14).

En pratique clinique, la prise de méthotrexate 15 mg en sous cutané est associée à une meilleure réponse comparée à la prise de 15 mg par semaine per os (16). L'absorption du méthotrexate per os a tendance à plafonner au-delà de 15 mg/semaine et passer d'une administration per os à une administration sous cutanée permet de gagner environ 30% de biodisponibilité (17).

A noter que le méthotrexate a la même biodisponibilité qu'il soit administré au niveau de l'abdomen ou de la face antérieure de la cuisse (17).

Des recommandations canadiennes pour l'usage du méthotrexate ont été publiées en 2010. Dans ces recommandations, on retient notamment que les effets secondaires gastro-intestinaux non graves peuvent être réduits en passant de la forme orale à une forme sous cutanée ou intramusculaire ou en fractionnant les prises (18).



#### *Supplémentation en acide folique :*

Une méta-analyse publiée en 2013 montre qu'une supplémentation en acide folique réduit les effets secondaires du méthotrexate. Dans cette méta-analyse étaient seulement inclus les essais utilisant une faible dose d'acide folique ou folinique définie par une dose inférieure ou égale à 7 mg par semaine. La prescription concomitante de folate réduit significativement (21) :

- le risque d'effets secondaires gastro-intestinaux (nausées, vomissements, douleurs abdominales) de 26% en relatif et de 9% en absolu
- une anomalie dans l'élévation des transaminases de 76,9% en relatif et 16% en absolu
- un arrêt du méthotrexate pour quelque raison que ce soit de 61% en relatif et 15% en absolu.

A noter qu'il n'a pas été constaté de différence d'efficacité du méthotrexate entre les patients recevant l'acide folique et ceux n'en recevant pas (21).

#### *4. Les biomédicaments:*

Les recommandations EULAR proposent une escalade thérapeutique en cas de présence de marqueurs prédictifs de l'évolution vers une polyarthrite sévère. Le but étant ainsi d'éviter aux patients ayant une maladie modérée des médicaments associés à des effets secondaires potentiellement graves (1).

Les traitements biologiques font donc partie des traitements de deuxième ligne. Ils sont indiqués chez les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants au Méthotrexate et présentant des facteurs de mauvais pronostic.

En l'absence de facteur de mauvais pronostic, une combinaison de traitements de fond synthétiques (méthotrexate/sulfasalazine/hydroxychloroquine) ou bien une rotation pour un autre traitement de fond de synthèse (léflunomide, sulfasalazine) peuvent être proposées.

La polyarthrite rhumatoïde comprend ainsi des maladies hétérogènes. Certaines sont de plus mauvais pronostic. Il n'existe pas de consensus sur une définition d'une polyarthrite sévère. Les lésions érosives et le handicap sont les 2 critères les plus souvent utilisés pour juger la sévérité de la polyarthrite rhumatoïde.

Les facteurs de mauvais pronostic cités dans les recommandations sont :

- l'atteinte ou la progression structurale (la présence précoce de lésions érosives)
- l'activité clinique et/ou biologique élevée : les taux de VS et de CRP sont prédictifs d'une évolution radiographique destructrice (22).
- la présence des autoanticorps FR (23) (24) ou ACPA (25) (26) , particulièrement à des taux élevés (27) : les patients avec un taux élevé d'ACPA sont dix fois plus à risque que les patients ACPA séronégatifs d'évoluer sur le plan radiographique (28). Les ACPA peuvent apparaître plusieurs années avant le début des symptômes de la maladie (29) et leur présence avant le début de la maladie est également associée à des destructions radiographiques plus sévères (27).

Une étude norvégienne publiée en 2008 montre que le sexe féminin est un facteur indépendant prédictif d'évolution radiographique (28).

La durée d'évolution de la PR est également un facteur pronostic important (30).

Il n'existe pas encore de modèle classant les patients en fonction de leur pronostic et qui permettrait de faire un choix thérapeutique personnalisé en fonction du patient. Vastesaeger et al. ont développé des modèles de matrices afin de prédire l'apparition rapide d'érosion radiographique en fonction du traitement et de données cliniques et biologiques (31). Il s'agit de modèles préliminaires.

Les recommandations de l'EULAR 2010 précisent bien que tous les biomédicaments doivent être utilisés préférentiellement en association avec le Méthotrexate.

Une plus grande efficacité des anti TNF alpha (Infliximab, Etanercept, Adalimumab et Golimumab) a été observée lorsqu'ils sont associés au méthotrexate (32) (33) (34) (35) (36).

Le tocilizumab a démontré chez des patients en échec de méthotrexate, une efficacité clinique et structurale comparable à celle de son association au méthotrexate à 24 semaines (37).

L'analyse de données de plusieurs registres de PR montre que le taux de maintien thérapeutique des anti-TNF alpha est plus faible lorsqu'ils sont prescrits en monothérapie que lorsqu'ils sont associés au méthotrexate (38) (39) (40).

Au cours du traitement de la PR, l'administration des biothérapies induit une réponse immune qui peut s'accompagner de la production d'anticorps antimédicaments spécifiques (ADA).

Ces anticorps peuvent former des complexes immuns avec le biomédicament à l'origine d'une accélération de l'élimination du médicament, d'une baisse de ses taux plasmatiques et d'une diminution de son efficacité clinique. (41) (42) (43) (44) (45) (46) (47) (48).

L'apparition de ces anticorps spécifiques peut également être à l'origine d'effets indésirables avec une augmentation de l'incidence des réactions à l'injection (46) (47) .

Pour l'infliximab, l'adalimumab et le certolizumab pegol, la formation d'anticorps spécifiques s'associe à une réduction de l'efficacité (41) (42) (49). Leur prescription en association au méthotrexate permet de diminuer la production des ADA (41).

Pour l'etanercept, il n'y a pas de lien entre le développement d'anticorps spécifiques, lesquels ne sont pas neutralisants, et une baisse d'efficacité clinique ou la survenue d'effets indésirables (50).

Pour le Tocilizumab l'immunisation est rare (51) et il ne semble pas y avoir de risque d'augmentation d'immunogénicité en monothérapie (37). Cependant, selon le résumé des caractéristiques du produit 6/2876 patients des études cliniques ont développé des ADA associés à une réaction d'hypersensibilité ayant conduit pour 5 de ces patients à l'arrêt définitif du traitement (52).

Les données d'immunogénicité incitent donc à privilégier le schéma thérapeutique en association biothérapie et méthotrexate.

Si une monothérapie est décidée, il faudra tenir compte des AMM des biomédicaments.

En effet, seuls 4 agents biologiques ont l'AMM en France pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde en monothérapie:

- 3 anti TNF alpha : l'ETANERCEPT, l'ADALIMUMAB et le CERTOZILUMAB PEGOL

- le TOCILIZUMAB.

Ils ne peuvent être prescrits en monothérapie qu'en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement est inadaptée.

En conclusion, le méthotrexate demeure le traitement de référence de la PR. L'optimisation rapide des posologies et le recours à la voie sous-cutanée dans une stratégie du « treat to target » doivent impérativement intégrer l'arsenal thérapeutique du rhumatologue en pratique courante.

## **Bibliographie**

1. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:964-75
2. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:631-7.
3. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:3-15
4. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* 2014;81:287-97.
5. Quinn MA, Emery P. Window of opportunity in early rheumatoid arthritis: possibility of altering the disease process with early intervention. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21:S154-157.
6. Nell VPK, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:906-14.

7. Lard LR, Visser H, Speyer I, vander Horst-Bruinsma IE, Zwinderman AH, Breedveld FC, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med.* 2001;111:446-51.
8. 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.* 2010;69:1580-8.
9. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2004;364:263-9.
10. Verstappen SMM, Jacobs JWG, van der Veen MJ, Heurkens AHM, Schenk Y, ter Borg EJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1443-9.
11. Escalas C, Dalichampt M, Combe B, Fautrel B, Guillemin F, Durieux P, et al. Effect of adherence to European treatment recommendations on early arthritis outcome: data from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1803-8.
12. Momohara S, Inoue E, Ikari K, Kawamura K, Tsukahara S, Iwamoto T, et al. Decrease in orthopaedic operations, including total joint replacements, in patients with rheumatoid arthritis between 2001 and 2007: data from Japanese outpatients in a single institute-based large observational cohort (IORRA). *Ann Rheum Dis.* 2010;69:312-3.

13. Markusse IM, Akdemir G, Dirven L, Goekoop-Ruiterman YPM, van Groenendael JHLM, Han KH, et al. Long-Term Outcomes of Patients With Recent-Onset Rheumatoid Arthritis After 10 Years of Tight Controlled TreatmentA Randomized TrialLong-Term Outcomes of Patients With Recent-Onset Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med.* 2016;164:523-31.
14. Visser K, Heijde D van der. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1094-9.
15. Tian H, Cronstein BN. Understanding the mechanisms of action of methotrexate: implications for the treatment of rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2007;65:168-73.
16. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, Währisch J, Hanke P, Demary W, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58:73-81.
17. Schiff M, Sadowski P. Oral to Subcutaneous Methotrexate Dose-Conversion Strategies in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015 [Internet]. [cité 17 janv 2016]; Disponible sur: <http://acrabstracts.org/abstract/oral-to-subcutaneous-methotrexate-dose-conversion-strategies-in-the-treatment-of-rheumatoid-arthritis/>



18. Katchamart W, Bourré-Tessier J, Donka T, Drouin J, Rohekar G, Bykerk VP, et al. Canadian Recommendations for Use of Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2010;37:1422-30.
19. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, Proost J, Knuif A, van de Laar M. Splitting high-dose oral methotrexate improves bioavailability: a pharmacokinetic study in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2006;33:481-5.
20. Dahl MGC, Gregory MM, Scheuer PJ. Methotrexate Hepatotoxicity in Psoriasis—Comparison of Different Dose Regimens. *Br Med J.* 1972;1:654-6.
21. Shea B, Swinden MV, Tanjong Ghogomu E, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5:CD000951.
22. Jansen L, van Schaardenburg D, van der Horst-Bru... IE, Bezemer P, Dijkmans B. Predictors of functional status in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:223-6.
23. Bukhari M, Lunt M, Harrison BJ, Scott DGI, Symmons DPM, Silman AJ. Rheumatoid factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register Study, a large inception cohort. *Arthritis Rheum.* 2002;46:906-12.
24. Machold KP, Stamm TA, Nell VPK, Pflugbeil S, Aletaha D, Steiner G, et al. Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. *Rheumatology.* 2007;46:342-9.

25. Meyer O, Nicaise-Roland P, Santos MD, Labarre C, Dougados M, Goupille P, et al. Serial determination of cyclic citrullinated peptide autoantibodies predicted five-year radiological outcomes in a prospective cohort of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R40.
26. Meyer O, Labarre C, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Dubois A, et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:120-6.
27. Berglin E, Johansson T, Sundin U, Jidell E, Wadell G, Hallmans G, et al. Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by the presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-rheumatoid factor at disease onset. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 21 sept 2005 [cité 26 juill 2015]; Disponible sur: <http://ard.bmj.com/content/early/2005/09/21/ard.2005.041376>
28. Syversen SW, Gaarder PI, Goll GL, Ødegård S, Haavardsholm EA, Mowinckel P, et al. High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:212-7.
29. Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BAW, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2741-9.
30. van der Linden MPM, le Cessie S, Raza K, van der Woude D, Knevel R, Huizinga TWJ, et al. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62:3537-46.

31. Vastesaeger N, Xu S, Aletaha D, Clair EWS, Smolen JS. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2009;48:1114-21.
32. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1552-63.
33. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006;54:26-37.
34. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor alpha given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:789-96.
35. van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1063-74.
36. Jansen JP, Buckley F, Dejonckheere F, Ogale S. Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patient reported outcomes (PROs)

in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to conventional DMARDs-a systematic review and network meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12:102.

37. Dougados M, Kissel K, Sheeran T, Tak PP, Conaghan PG, Mola EM, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis*. 2013;72:43-50.

38. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DPM, Silman AJ, British Society for Rheumatology Biologics Register. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007;56:13-20.

39. Kristensen LE, Saxne T, Nilsson J-A, Geborek P. Impact of concomitant DMARD therapy on adherence to treatment with etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis. Results from a six-year observational study in southern Sweden. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R174.

40. Neovius M, Arkema EV, Olsson H, Eriksson JK, Kristensen LE, Simard JF, et al. Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:354-60.

41. Emi Aikawa N, de Carvalho JF, Artur Almeida Silva C, Bonfá E. Immunogenicity of Anti-TNF-alpha agents in autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010;38:82-9.

42. Bartelds GM, Krieckaert CLM, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, Lems WF, Twisk JWR, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association

with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. JAMA. 2011;305:1460-8.

43. van der Laken CJ, Voskuyl AE, Roos JC, Stigter van Walsum M, de Groot ER, Wolbink G, et al. Imaging and serum analysis of immune complex formation of radiolabelled infliximab and anti-infliximab in responders and non-responders to therapy for rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2007;66:253-6.

44. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2007;66:921-6.

45. Radstake TRDJ, Svenson M, Eijsbouts AM, van den Hoogen FHJ, Enevold C, van Riel PLCM, et al. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2009;68:1739-45.

46. Anderson PJ. Tumor necrosis factor inhibitors: clinical implications of their different immunogenicity profiles. Semin Arthritis Rheum. 2005;34:19-22.

47. Thalayasingam N, Isaacs JD. Anti-TNF therapy. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2011;25:549-67.

48. Wolbink GJ, Vis M, Lems W, Voskuyl AE, de Groot E, Nurmohamed MT, et al. Development of antiinfliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2006;54:711-5.

49. Résumé des caractéristiques du produit Cimzia (certozilumab pégol).

50. Résumé des caractéristiques du produit Enbrel (Etanercept).
51. Fiche du Club rhumatisme et inflammation: tocilizumab ([www.cri-net.com](http://www.cri-net.com)).
52. Résumé des caractéristiques du produit RoActemra (tocilizumab).

**Evaluation de suivi des recommandations de la prescription du méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde lors du traitement initial et en association aux biothérapies :**

**Etude monocentrique sur 214 patients et revue de la Littérature.**

Amrane Hadj Hamou <sup>a</sup>, Damien Loeuille <sup>a, b</sup>, Nicolas Deseyne <sup>a</sup>, Julia Perrier-Cornet <sup>a</sup>, Camille Roux <sup>a</sup>, Isabelle Chary Valckenaere <sup>a, b</sup>

a. Service de Rhumatologie, CHRU Nancy, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy

b. IMoPA Université de Lorraine, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy

Correspondance :

Amrane Hadj Hamou

Service de Rhumatologie, CHRU Nancy,

Rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre les Nancy

Tel : 03 83 15 32 03

Fax : 03.83.15.31.90

Mail : [amrane-hh@hotmail.fr](mailto:amrane-hh@hotmail.fr)

## Résumé :

Objectif : évaluer le respect des recommandations de prescription du méthotrexate en 1<sup>ère</sup> ligne dans la polyarthrite rhumatoïde et en association aux biomédicaments.

Patients et méthodes : étude monocentrique de patients consécutifs atteints de polyarthrite rhumatoïde justifiant d'un biomédicament entre Janvier 2012 et Décembre 2014. La prescription de méthotrexate initiale, l'optimisation des posologies à 25 mg/semaine ou dose maximale tolérée, le passage par voie sous-cutanée au-delà de 15 mg/semaine et sa prescription en association au biomédicament dans le respect de l'AMM ont été analysés en parallèle avec les données de la littérature.

Résultats : Parmi les 214 patients inclus, seuls 4 (2%) n'ont pas reçu de méthotrexate avant le biomédicament, en raison d'une contre-indication. La posologie moyenne de méthotrexate avant l'introduction de la biothérapie est de 14 mg/semaine. Dans 57,5% des cas, les patients prennent du méthotrexate en association à une biothérapie et 6,1% des patients prennent un autre traitement de fond synthétique en association au biomédicament. La cause principale d'arrêt du méthotrexate est la survenue d'effets indésirables.

Les posologies de méthotrexate ont été optimisées dans 65,9% des cas à 25 mg/semaine ou à la posologie maximale tolérée. Pour une posologie supérieure à 15 mg/semaine, le méthotrexate est administré par voie parentérale dans 64% des cas.

Conclusion : Comparées aux données de la littérature, la prescription de méthotrexate avant biothérapie et sa co-prescription avec les biomédicaments sont bien suivies dans notre centre. Cependant, l'optimisation des posologies de méthotrexate et le passage à la voie sous-cutanée restent globalement insuffisamment exploités.



**Mots clés :** polyarthrite rhumatoïde, méthotrexate, biomédicaments, monothérapie, recommandations

## 1. Introduction :

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire chronique sévère à l'origine de destructions articulaires irréversibles et de complications viscérales. Elle représente une source de handicap fonctionnel dans la vie quotidienne et entraîne une réduction de l'espérance de vie (1).

Dès 2010, L'EULAR a élaboré des recommandations internationales consensuelles concernant le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (2) (3) (4) (5).

Ces recommandations insistent sur le traitement agressif de la polyarthrite rhumatoïde dès le diagnostic avec un contrôle étroit de l'activité de la maladie pour atteindre un objectif de rémission clinique rapide dans une stratégie « treat to target ».

Cette stratégie thérapeutique permet un meilleur pronostic clinique, radiographique et fonctionnel ainsi qu'une réduction de la mortalité (6) (7) (8) (9) (10).

Pour atteindre l'objectif de rémission clinique, le méthotrexate est le traitement de référence à proposer en première ligne en l'absence de contre-indication (2).

Ce traitement est plus efficace à dose élevée (au moins 20 mg) (11). Les recommandations proposent de majorer la posologie jusqu'à 25 mg par semaine au moins en l'absence de rémission avant de changer de traitement (3) et il est précisé que tous les biomédicaments doivent être utilisés préférentiellement en association avec le Méthotrexate.

Pourtant une étude récente (12) montre que le méthotrexate est utilisé aux Etats Unis à des doses suboptimales et pour une durée insuffisante.

L'analyse des données des registres français montre que plus d'un tiers des patients est en monothérapie de biomédicament (33,6% dans le registre AIR et 35% dans le registre ORA) (13) (14).

L'objectif de cette étude est d'évaluer le respect des recommandations de prescription du méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde lors du traitement initial et en association aux biothérapies.

## **2. Patients et Méthodes**

### *2.1 Patients*

Il s'agit d'une étude transversale descriptive mono centrique. Tous les patients atteints de PR pour lesquels un biomédicament a été introduit entre Janvier 2012 et Décembre 2014 dans le service de rhumatologie du CHU de Nancy, ont été inclus consécutivement. Le recueil de données a été réalisé à partir des fiches synthétiques du collège de biothérapie, des dossiers « papier » et des dossiers informatisés des patients. Les données recueillies étaient : l'âge, le sexe, la date de naissance des patients, la date de début de la PR, le statut sérologique (Facteurs rhumatoïdes et Anticorps anti – ccp), le caractère érosif de la PR, l'activité de la maladie évaluée par le DAS28VS, le suivi hospitalier ou libéral, le traitement biologique introduit, l'utilisation antérieure d'un biomédicament, l'utilisation antérieure ou lors de l'introduction du biomédicament d'un traitement de fond synthétique (date d'initiation, date d'arrêt, posologie, voie), la prise d'une corticothérapie, la cause d'arrêt ou de l'absence d'initiation du méthotrexate, la réponse thérapeutique évaluée entre 6 mois à un an après l'introduction du biomédicament (réponse définie par un DAS28VS < 3,2 ; posologie d'une éventuelle corticothérapie), un effet indésirable ayant conduit à l'arrêt du biomédicament.

Les comorbidités recueillies étaient : l'hypertension artérielle, l'obésité, un syndrome dépressif majeur, un cancer, l'asthme, une coronaropathie, une hépatite virale B ou C, une

bronchopneumopathie obstructive, un diabète, une insuffisance rénale chronique, un accident vasculaire cérébral, une diverticulite. A partir de ces données de comorbidités, le « counted Multimorbidity Index » (cMMI) a été calculé. Cet index basé sur l'effet des comorbidités sur la qualité de vie liée à la santé a été développé et validé dans une large cohorte de PR. Une forme réduite du cMMI incluant 12 maladies a été validée et a été utilisé dans cette étude (15).

## *2.2 Analyse statistique*

L'analyse a porté sur 1) la prescription de méthotrexate en première intention, 2) l'optimisation du méthotrexate avant l'introduction d'une biothérapie définie comme une majoration des posologies jusqu'à 20 mg/semaine ou la posologie maximale tolérée et/ou le passage à une forme sous cutanée en cas de posologie supérieure à 15 mg/semaine, et 3) le respect de la co-prescription du méthotrexate aux traitements biologiques.

Les patients en monothérapie de biomédicament ont été comparés aux patients prenant le méthotrexate en association au biomédicament.

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne +/- écart type et les comparaisons réalisées grâce au test *t* de Student. Les variables qualitatives sont exprimées en effectif et pourcentage et les comparaisons de distributions réalisées grâce au test de Chi-2 ou au test exact de Fisher. Le degré de significativité est  $p < 0,05$ .

Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant les logiciels statistiques R. version 3.3.1 (R Foundation for Statistical Computing, Australie) et XLSTAT version 2016.03.31333 (Addinsoft, France).

### **3. Résultats :**

#### *3.1. Caractéristiques des patients*

Selon les critères prédéfinis, 214 patients atteints de PR sont inclus dans cette étude. L'âge moyen est de 56,2 ans +/- 13,9. Il s'agit de 164 (77 %) femmes. La durée moyenne d'évolution de la PR est de 10,8 ans +/- 9,3. Le DAS 28 moyen à l'introduction de la biothérapie est de 4,94 +/- 1,2. Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 1.

#### *3.2. Prescription de Méthotrexate en première intention :*

Parmi les 214 patients, 210 (98%) ont bénéficié de méthotrexate avant d'initier un biomédicament. Seuls quatre patients n'ont jamais pris de méthotrexate. Il s'agit de 4 femmes avec une moyenne d'âge de 70,8 ans (+/- 10,6) et une durée d'évolution de la maladie de seulement 7,3 ans (+/- 9,9). Il s'agissait à chaque fois d'une contre-indication à l'instauration du méthotrexate. Pour chacun de ces quatre patients, un autre csDMARD a été essayé avant la prescription de biothérapie : pour 3 patients le léflunomide et un seul l'hydroxychloroquine.

#### *3.3 Optimisation du méthotrexate :*

##### *Optimisation de dose*

La posologie moyenne de méthotrexate avant l'introduction de la biothérapie est de 14 mg par semaine.

L'historique des posologies de méthotrexate a été analysé chez les 123 patients recevant le méthotrexate avec le biomédicament. Les posologies de méthotrexate ont été optimisées

dans 65,9% des cas. Dans les 34,1% des cas restants, la posologie de méthotrexate n'a pas été majorée au-delà de 15mg par semaine avant introduction d'un biomédicament malgré une bonne tolérance du traitement.

#### *Passage à la voie sous-cutanée*

Parmi les 123 patients bénéficiant de méthotrexate, 25 patients (20,3%) prennent des doses supérieures à 15 mg par semaine. Pour ces 25 patients prenant des posologies supérieures à 15 mg/semaine, 16 patients (64%) reçoivent le méthotrexate par voie injectable.

Au total, le méthotrexate est administré par voie sous cutanée chez 47/123 patients bénéficiant de ce traitement (41%) avec 31 patients recevant le méthotrexate injectable à 15 mg par semaine ou à une dose inférieure.

#### *3.4 Méthotrexate en co-prescription aux biothérapies avec respect de l'AMM.*

Cent vingt-trois (57,5%) patients prennent du méthotrexate en association à une biothérapie, Treize (6,1%) patients prennent un autre csDMARD en association à une biothérapie et 78 (36,4%) patients bénéficient d'un biomédicament en monothérapie.

Les patients ne prenant pas de méthotrexate en association à leur biothérapie ont une activité de la PR plus élevée avant l'initiation du biomédicament ( $p=0,03$ ) et ont plus de comorbidités ( $p<0,001$ ). Ils prennent des doses de corticoïdes plus élevées ( $p=0,002$ ). Avant la mise en route d'une biothérapie, un nombre de csDMARD plus important a été essayé chez ces patients ne prenant pas de méthotrexate en association au biomédicament ( $p<0001$ ).

Ces patients ont tendance à être plus âgés ( $p=0,052$ ) (Tableau 2).

Le méthotrexate a été arrêté chez 87 patients dont 69 (76%) pour une intolérance (Figure 1).

Ainsi, 69/210 patients (32,9 %) ayant bénéficié de méthotrexate l'arrêtent en raison d'une intolérance.

Les principales causes d'arrêt du méthotrexate pour intolérance sont digestives (22%), pulmonaires (22%) et hépatiques (21%) (Figure 2).

Les autres causes de monothérapie de bio médicament sont : une contre-indication initiale au méthotrexate, l'apparition d'une contre-indication en cours de traitement, l'inefficacité, la mauvaise compliance et le refus du patient de poursuivre le traitement (Figure 1).

Chez 184 (86%) patients, la prescription du traitement biologique est réalisée dans le cadre de l'AMM et dans le respect des recommandations EULAR de 2010.

Ainsi, il y a 30 patients pour lesquels les recommandations ne sont pas respectées dont 27 patients avec une prescription hors AMM pour une utilisation en monothérapie.

Parmi les 27 prescriptions en monothérapie hors AMM de biomédicament, on retrouve : 3 patients recevant le Golimumab, 8 patients l'Abatacept, 15 patients le Rituximab et 1 patient le Kineret.

Chez 3 patients la prescription de biologique a été faite en monothérapie dans le cadre de l'AMM mais le traitement par méthotrexate avait été arrêté en raison d'une inefficacité et n'a pas été réintroduit. A noter que ces patients sont en monothérapie de biothérapie sans prescription de csDMARD autre que le méthotrexate.

### *3.5 Analyse finale*

Au final, seuls 7,5 % des patients ont bénéficié d'une biothérapie en association au méthotrexate après optimisation des doses de celui-ci à au moins 20 mg par semaine et par voie sous cutané (Cf flow chart).

Ainsi si l'on considère les 214 patients de cette étude : 1,9 % des patients ont une contre-indication au méthotrexate, 40,6% arrêtent le méthotrexate avant une biothérapie, 19,6% ne bénéficient pas d'une optimisation des doses malgré une bonne tolérance et 26,2% ne bénéficient pas d'une majoration au-delà de 15 mg en raison d'un effet indésirable survenant au-delà de cette dose. Enfin 4,2 % des patients prennent le méthotrexate à plus de 15 mg/semaine mais par voie orale (Cf flow chart).

L'efficacité thérapeutique (définie par une rémission clinique ou une faible activité de la maladie entre 6 mois et 1 an) et la survenue d'un effet secondaire nécessitant l'arrêt du traitement ont pu être analysées chez 85,7% des patients en monothérapie contre 73,1% des patients en combithérapie.

Il n'y a pas de différence significative en terme d'obtention de la rémission entre les patients ne prenant pas de méthotrexate et ceux prenant une association de méthotrexate et biothérapie (tableau 2).

#### **4. Discussion :**

Dans notre étude aucun patient n'a bénéficié de prescription de biomédicament en première intention. Quatre patients n'ont pas bénéficié de méthotrexate avant prescription d'un biomédicament en raison d'une contre-indication.

Ainsi, la recommandation de prescription de méthotrexate en première ligne est bien respectée dans notre centre contrairement à ce que montrent d'autres études.

En effet, une étude européenne (16), réalisée chez des patients atteints de PR diagnostiquée entre Janvier 2008 et Décembre 2010 , et analysant les stratégies thérapeutiques jusqu'en Mai 2012 montrait un recours aux biomédicaments en première



ligne très hétérogène respectivement de 26,4% en Espagne, 19,8 % en Allemagne et 7,2% en Grande Bretagne.

Dans une autre étude, en 2012, aux Etats-Unis, 33% des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont initié un traitement biologique sans avoir jamais bénéficié de méthotrexate auparavant (12).

Concernant les posologies de méthotrexate dans notre étude, seulement un patient sur cinq (20,3%) reçoit une dose de méthotrexate supérieure à 15 mg par semaine malgré une PR active. Ces données sont comparables à celles de l'étude française (17) « PRISME » où 50% des patients vus en consultation avaient une PR active et seuls 20% d'entre eux recevaient une posologie de méthotrexate supérieure à 15 mg.

Plus récemment, une étude italienne (18) montre des résultats similaires : seulement 15,5% des patients reçoivent une dose adéquate de méthotrexate ( $\geq 15$  mg per os ou  $\geq 12$  mg en parentéral).

Ces doses faibles de méthotrexate peuvent être expliquées par une mauvaise tolérance du méthotrexate en pratique clinique mais il existe également une utilisation suboptimale de la majoration des doses de la part du clinicien. Ainsi dans notre étude, pour 34,1% des patients ayant une PR active sous méthotrexate, la posologie n'a pas été majorée au-delà de 15 mg/semaine avant l'introduction d'un biomédicament malgré une bonne tolérance clinique et biologique du traitement.

Or, une étude norvégienne récente (19) montre clairement la possibilité et l'intérêt de l'optimisation du méthotrexate chez des PR naïves de DMARD avec un pourcentage de rémission DAS28 de la PR en augmentation de (18%) en 2000 à (38%) en 2010 corrélée à l'augmentation progressive des posologies moyennes de méthotrexate utilisées : 12,1

mg/sem en 2000 et 15,7 mg/sem en 2010. Ces résultats sont associés à une probabilité d'arrêt du méthotrexate en baisse au cours des deux premières années de traitement.

Une utilisation suboptimale du méthotrexate se retrouve également dans les bras comparateurs des essais cliniques comparant les traitements biologiques au méthotrexate. Ainsi dans une revue de la littérature de 2016 (20) où treize études ont été évaluées, aucun des patients n'avait des doses de méthotrexate supérieures à 20mg/semaine dans les bras comparateurs aux traitements biologiques. Une seule de ces études autorisait la prise parentérale de Méthotrexate mais avec une dose maximale de 15 mg/semaine seulement.

Pour des doses élevées de méthotrexate oral, sa biodisponibilité est variable et limitée en comparaison à la voie parentérale (21). Une méta-analyse de 2016 (22) incluant 7 études impliquant 1335 patients montre une absence de gain de concentration sérique du méthotrexate au-delà de 15 mg/semaine par voie orale alors que l'on n'observe pas de seuil de concentration maximale avec la forme parentérale. S'il n'existe pas de recommandations encore établies sur le passage à la forme parentérale, il semble donc judicieux d'utiliser la voie sous-cutanée pour les doses de méthotrexate supérieures à 15 mg/semaine.

Il s'agit là de données théoriques pharmacologiques mais qui sont confirmées par des études cliniques. Ainsi, un essai thérapeutique contrôlé randomisé (23) montre que l'administration sous-cutanée de méthotrexate est plus efficace que la voie orale à la même posologie avec des taux de réponse ACR20 et ACR70 significativement supérieurs à 6 mois. Cet essai thérapeutique randomisé montre également un gain de 15 à 30% de répondeurs en passant d'une forme orale à une forme sous cutanée pour une même dose.

En pratique, une étude américaine (12) montre que le passage à une forme sous cutanée avant de débiter une biothérapie est sous utilisé (seulement 7% des patients). Pourtant,

dans cette étude, le passage à une forme sous cutanée évite ou retarde considérablement le recours à une biothérapie. Il a permis à environ 72% de ces patients de conserver ce traitement par méthotrexate sous cutané environ 3 ans.

Dans notre étude, seuls 64% des patients recevant des doses de méthotrexate supérieures à 15 mg par semaine bénéficient de la forme parentérale. Pour les patients qui ne souhaitent pas utiliser la forme injectable, il est possible d'augmenter la posologie du méthotrexate en fractionnant la dose en deux prises le même jour séparées de huit heures pour augmenter sa biodisponibilité. Ainsi, une étude montre que pour une dose comprise entre 25 et 35 mg par semaine de méthotrexate, la biodisponibilité de la dose fractionnée est de 28% supérieure à la dose unique (24).

Dans une autre étude plus récente (25), le fractionnement des doses orales de méthotrexate en deux ou trois prises par semaines montre une meilleure adhérence au traitement du patient (69%) par rapport à une dose unique orale (47%) ou sous cutané hebdomadaire (53,3%). Dans ce contexte, l'efficacité et la tolérance des prises fractionnées orales sont similaires à celles de la forme injectable (25).

En fait, le schéma de prise unique hebdomadaire du méthotrexate dans la PR est basé sur une seule étude ancienne de 44 malades avec un psoriasis sévère. Dans cette étude (26) on retrouvait un risque moindre de survenue de fibrose hépatique du méthotrexate en prise unique hebdomadaire par rapport à une prise journalière.

La prescription des biomédicaments en monothérapie chez nos patients (36,4%) est comparable aux données des registres français : 33,6% dans le registre AIR (13) et 35% dans le registre ORA (14) . Dans notre étude, les facteurs significativement associés à la monothérapie sont la présence de comorbidités, l'activité élevée de la maladie, la dose plus élevée de corticoïdes et le nombre plus élevé de csDMARD avant biothérapie.

Chez les patients multimorbides, souvent polymédiqués, la prescription de méthotrexate peut être limitée par un risque d'interactions médicamenteuses majoré. De plus certaines maladies chroniques comme l'insuffisance rénale, une pneumopathie interstitielle diffuse, une obésité peuvent majorer le risque d'effet indésirable au méthotrexate (27).

Dans notre étude, 32,9 % des patients ayant bénéficié de méthotrexate l'arrêtent en raison d'une intolérance. Dans une revue de la littérature de 2009 (28), l'intolérance est la principale raison d'arrêt du méthotrexate. Elle varie de 10 à 37 % des patients traités. La dose moyenne de méthotrexate utilisée dans ces études est faible : 10,7 mg/semaine. Dans cette revue, la survenue d'effet secondaire pulmonaire sur une durée de 36,5 mois est rare : 2,4%.

Dans une revue Cochrane de 2014 (29), 16% des patients arrêtent le méthotrexate en raison d'un effet indésirable pour une durée moyenne d'utilisation de 52 semaines. Pour la moitié de ces patients (8%) l'arrêt est dû à une élévation des transaminases.

Dans notre étude l'arrêt est le plus souvent dû à un effet secondaire majeur (cf figure 2).

Dans notre étude, on retrouve nettement plus d'effets indésirables pulmonaires, peut être en raison de la durée de prise de méthotrexate plus longue.

Concernant les prescriptions hors AMM, il s'agit pour la majorité d'entre eux de patients recevant du Rituximab. En effet chez les patients aux antécédents de cancer guéri depuis moins de 5 ans, il n'y a pas de traitement biologique alternatif recommandé. La prescription peut également être hors AMM par un choix de biothérapie limité lorsque le patient a déjà bénéficié de multiples biothérapies ou lorsqu'il existe une contre-indication aux anti-TNF comme l'insuffisance cardiaque sévère.

Dans notre étude il n'a pas été mis en évidence de différence d'efficacité entre le biomédicament en monothérapie et en association avec le méthotrexate. Cependant, il faut noter qu'il existe un biais avec une réponse thérapeutique qui a pu être analysée chez 85,7% des patients en monothérapie contre seulement 73,1% des patients en combithérapie. Les patients dont le recueil de réponse thérapeutique n'a pas pu être réalisé sont des patients suivis en médecine de ville et ne sont souvent pas réadressés dans notre centre lorsque le traitement est efficace.

Les limites de cette étude sont d'une part son caractère monocentrique avec un effet centre sur les habitudes de prescription et d'autre part son caractère rétrospectif avec des données manquantes dans l'évaluation de la réponse thérapeutique au traitement biologique.

Les points forts de cette étude restent l'effectif élevé de patients inclus et le fait qu'il s'agisse d'une étude « vraie vie » avec une inclusion consécutive de tous les patients avec une PR bénéficiant d'un biomédicament avec l'absence de sélection, à la différence des essais thérapeutiques.

## **5. Conclusion :**

Dans notre pratique, les recommandations de co-prescription de méthotrexate en association aux biomédicaments sont bien appliquées mais limitées par la survenue fréquente d'effets indésirables au méthotrexate notamment chez les patients multimorbides.

L'optimisation de l'utilisation du méthotrexate est une étape fondamentale dans la prise en charge thérapeutique de première ligne de la polyarthrite rhumatoïde. Cependant, les

données de la littérature et nos résultats montrent que cet objectif simple et essentiel est en pratique loin d'être atteint.

Ainsi les faibles doses de méthotrexate et le recours insuffisant à la forme sous cutanée sont en partie expliqués par la survenue d'effets indésirables mais également par une prescription insuffisante par le clinicien ce qui devrait nous amener à modifier nos pratiques.

## Bibliographie

1. Minaur NJ, Jacoby RK, Cosh JA, Taylor G, Rasker JJ. Outcome after 40 years with rheumatoid arthritis: a prospective study of function, disease activity, and mortality. *J Rheumatol Suppl.* 2004;69:3-8.
2. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:964-75.
3. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:492-509
4. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:631-7.
5. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:3-15
6. Barnabe C, Martin B-J, Ghali WA. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2011;63:522-9.
7. Escalas C, Dalichampt M, Combe B, Fautrel B, Guillemin F, Durieux P, et al. Effect of adherence to European treatment recommendations on early arthritis outcome: data from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1803-8.

8. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2004;364:263-9.
9. Verstappen SMM, Jacobs JWG, van der Veen MJ, Heurkens AHM, Schenk Y, ter Borg EJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. *Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial).* *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1443-9.
10. Momohara S, Inoue E, Ikari K, Kawamura K, Tsukahara S, Iwamoto T, et al. Decrease in orthopaedic operations, including total joint replacements, in patients with rheumatoid arthritis between 2001 and 2007: data from Japanese outpatients in a single institute-based large observational cohort (IORRA). *Ann Rheum Dis.* 2010;69:312-3.
11. Visser K, Heijde D van der. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1094-9.
12. O'Dell JR, Rohr M, B. Cohen S. Underuse of Methotrexate (MTX) in the Treatment of Rheumatoid Arthritis (RA) in the United States (US): Results of a Comprehensive Pharmaceutical Claims Analysis. *Arthritis Rheumatol [Internet].* 2015 [cité 18 janv 2016];67 (suppl 10). Disponible sur: <http://acrabstracts.org/abstract/underuse-of-methotrexate-mtx-in-the-treatment-of-rheumatoid-arthritis-ra-in-the-united-states-us-results-of-a-comprehensive-pharmaceutical-claims-analysis/>
13. Gottenberg J-E, Ravaud P, Bardin T, Cacoub P, Cantagrel A, Combe B, et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2625-32.



14. Mariette X, Gottenberg J-E, Ravaud P, Combe B. Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: data from the French registries. *Rheumatol Oxf Engl*. 2011;50:222-9.
15. Radner H, Yoshida K, Hmamouchi I, Dougados M, Smolen JS, Solomon DH. Treatment Patterns of Multimorbid Patients with Rheumatoid Arthritis: Results from an International Cross-sectional Study. *J Rheumatol*. 2015;42:1099-104.
16. Emery P, Solem C, Majer I, Cappelleri JC, Tarallo M. A European chart review study on early rheumatoid arthritis treatment patterns, clinical outcomes, and healthcare utilization. *Rheumatol Int*. 2015;35:1837-49.
17. Saraux A, Devauchelle-Pensec V, Engerran L, Flipo RM. Most rheumatologists are conservative in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: results of the PRISME survey. *J Rheumatol*. 2006;33:1258-65.
18. Idolazzi L, Adami S, Capozza R, Bianchi G, Cozzolongo A, Epis O, et al. Suboptimal methotrexate use in rheumatoid arthritis patients in Italy: the MARI study. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33:895-9.
19. Aga A-B, Lie E, Uhlig T, Olsen IC, Wierød A, Kalstad S, et al. Time trends in disease activity, response and remission rates in rheumatoid arthritis during the past decade: results from the NOR-DMARD study 2000-2010. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:381-8.
20. Durán J, Bockorny M, Dalal D, LaValley M, Felson DT. Methotrexate dosage as a source of bias in biological trials in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1595-8

21. Tian H, Cronstein BN. Understanding the mechanisms of action of methotrexate: implications for the treatment of rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2007;65:168-73.
22. Li D, Yang Z, Kang P, Xie X. Subcutaneous administration of methotrexate at high doses makes a better performance in the treatment of rheumatoid arthritis compared with oral administration of methotrexate: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45:656-62.
23. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, Währisch J, Hanke P, Demary W, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58:73-81.
24. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, Proost J, Knuif A, van de Laar M. Splitting high-dose oral methotrexate improves bioavailability: a pharmacokinetic study in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2006;33:481-5.
25. Dhaon P, Das SK, Srivastava R, Agarwal G, Asthana A. Oral Methotrexate in split dose weekly versus oral or parenteral Methotrexate once weekly in Rheumatoid Arthritis: a short-term study. *Int J Rheum Dis.* 2016
26. Dahl MGC, Gregory MM, Scheuer PJ. Methotrexate Hepatotoxicity in Psoriasis—Comparison of Different Dose Regimens. *Br Med J.* 1972;1:654-6.
27. Schnabel A, Gross WL. Low-dose methotrexate in rheumatic diseases—efficacy, side effects, and risk factors for side effects. *Semin Arthritis Rheum.* 1994;23:310-27.

28. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1100-4.
29. Lopez-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Shea B, Tugwell P, Wells GA, Suarez-Almazor ME. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;CD000957.

Annexes

**Tableau 1** : Caractéristiques des patients (N = 214)

	<b>Moyenne</b>	<b>Ecart Type</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Age (années)</b>	56,9	13,2		
<b>Femme</b>			164	77
<b>Durée d'évolution</b>	10,8	9,3		
<b>Suivi hospitalier</b>			87	41
<b>FR+</b>			164	77
<b>ACPA+</b>			181	85
<b>Erosion</b>			167	78
<b>DAS28(VS) initial</b>	4,94	1,2		
<b>Prise de méthotrexate antérieure</b>			210	98
<b>Co-prescription de méthotrexate</b>			123	57,5
<b>Autre csDMARD prescrit En association au biologique</b>			13	6,1
<b>Biologique en monothérapie</b>			78	36,4
<b>Dose moyenne de méthotrexate</b>	13,5	4		
<b>Prise per os du méthotrexate</b>			70	59
<b>Nombre de csDMARDs antérieurs</b>	1,8	1,0		
<b>Corticothérapie</b>			162	76
<b>Dose de cortisone (mg)</b>	9,9	6,2		
<b>Ligne de prescription de biothérapie</b>	1,9	1,4		
<b>Réponse thérapeutique au biologique</b>			64	38,1
<b>Arrêt du biologique pour effet indésirable</b>			26	15,5
<b>Comorbidités</b>			126	58,8
<b>Obésité</b>			48	22,4
<b>HTA</b>			73	34,1
<b>Diabète</b>			18	8,4
<b>Dépression</b>			16	7,5
<b>Cancer</b>			18	8,4
<b>Asthme</b>			12	5,6
<b>Coronaropathie</b>			9	4,2
<b>Hépatite virale</b>			3	1,4
<b>BPCO</b>			8	3,7
<b>Insuffisance rénale chronique</b>			7	3,3
<b>AVC</b>			3	1,4
<b>Diverticulite</b>			7	3,3
<b>Nb comorbidités</b>	1,0	1,1		
<b>cMMI moyen</b>	2	1,1		

FR: facteur rhumatoïde ; ACPA: anticitrullinated protein antibodies ; csDMARD: conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs ; HTA : hypertension artérielle ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; AVC : accident vasculaire cérébral ; Nb : nombre.

**Tableau 2** : Comparaison des PR traitées par association de méthotrexate et de biomédicament et des PR en monothérapie de biomédicament.

	MTX+ bDMARD (N=123)	bDMARD sans MTX (N=91)	
Age (années) Moyenne +/- ET	55,4+/- 12,7	59,0 +/- 13,7	p=0,052 *
Femme N (%)	89 (72,3)	75 (82,4)	p=0,09 ☆
Durée d'évolution (années) Moyenne +/- ET	10,2 +/-9,1	11,6 +/- 9,5	P=0,26 *
Suivi hospitalier N (%)	45 (36,6)	42 (46,2)	P=0,16 ☆
FR+ N (%)	95 (77,9)	69 (75,8)	P=0,81 ☆
ACPA+ N (%)	104 (85,2)	77 (84,6)	P=0,99 ☆
Erosion N (%)	97 (78,9)	70 (76,9)	P=0,73 ☆
DAS28(VS) initial Moyenne +/- ET	4,79+/- 1,18	5,14 +/- 1,15	P=0,03 *
cMMI Moyenne +/- ET	1,8 +/- 1	2,3 +/- 1,2	P=0,002 *
Autre csDMARD associé N (%)	2 (1,6%)	13 (14,3)	P<0,001 **
Nombre de csDMARDs Antérieurs Moyenne +/- ET	1,5+/-0,8	2,2 +/- 1,1	P<0,0001 *
Corticothérapie N (%)	96 (78)	66 (72,5)	P=0,35 ☆
Dose de cortisone (mg) Moyenne +/- ET	8,5 +/- 4,1	11,8 +/- 7,9	P=0,002 *
Réponse thérapeutique au biologique. N(%)	35 (38,9)	29 (37,2)	P=0,82 ☆
Arrêt du biologique pour effet indésirable. N(%)	12 (13,3)	14 (17,9)	P=0,41 ☆

cMMI : counted Multi Morbidity Index ; MTX : méthotrexate ;csDMARD : conventional synthetic disease-modifying anti rheumatic drug ; bDMARD : biological disease-modifying anti rheumatic drug ; DAS28 : disease activity score ; FR : facteurs rhumatoides ; ACPA : anticorps anti peptides citrulinés ; N : nombre ; ET : écart type ; \*test t de student ; \*\* test exact de Fisher ; ☆test du Chi-2

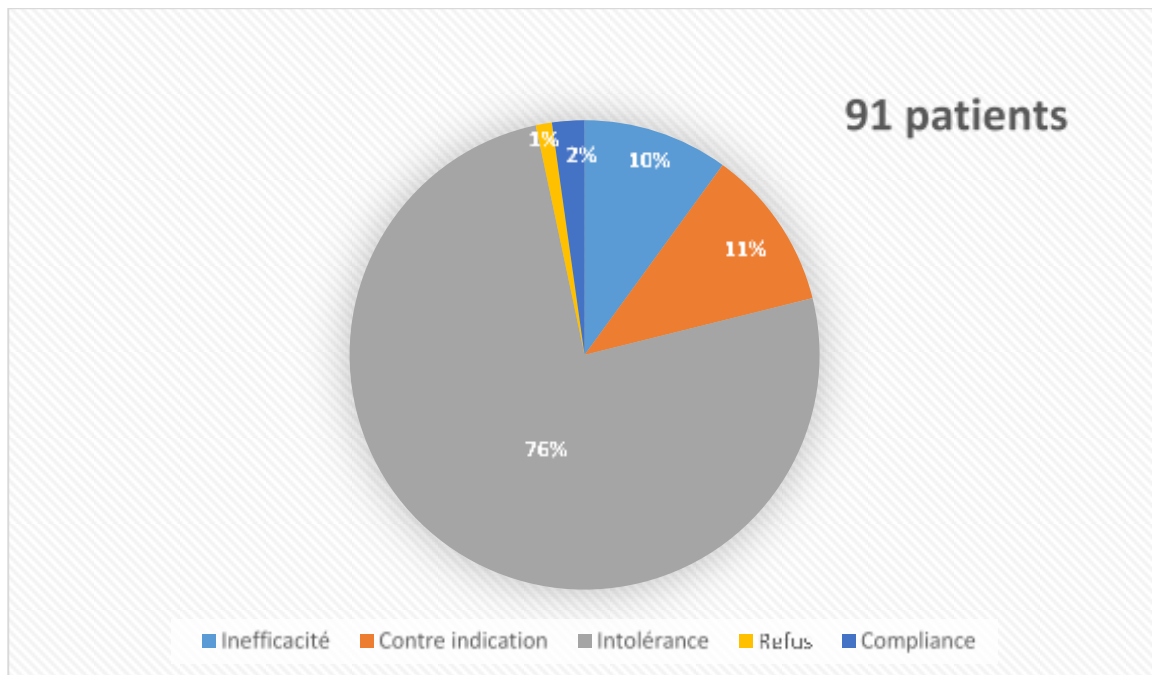


Figure 1. Cause de la monothérapie de biomédicament.

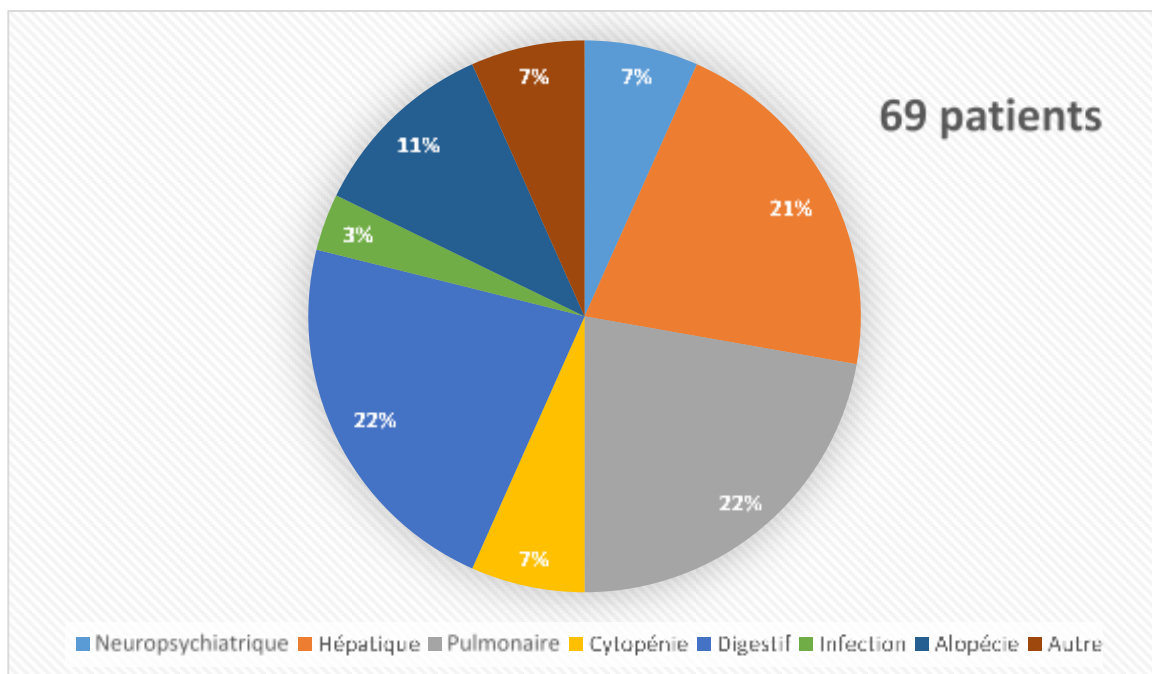


Figure 2. Effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du méthotrexate.

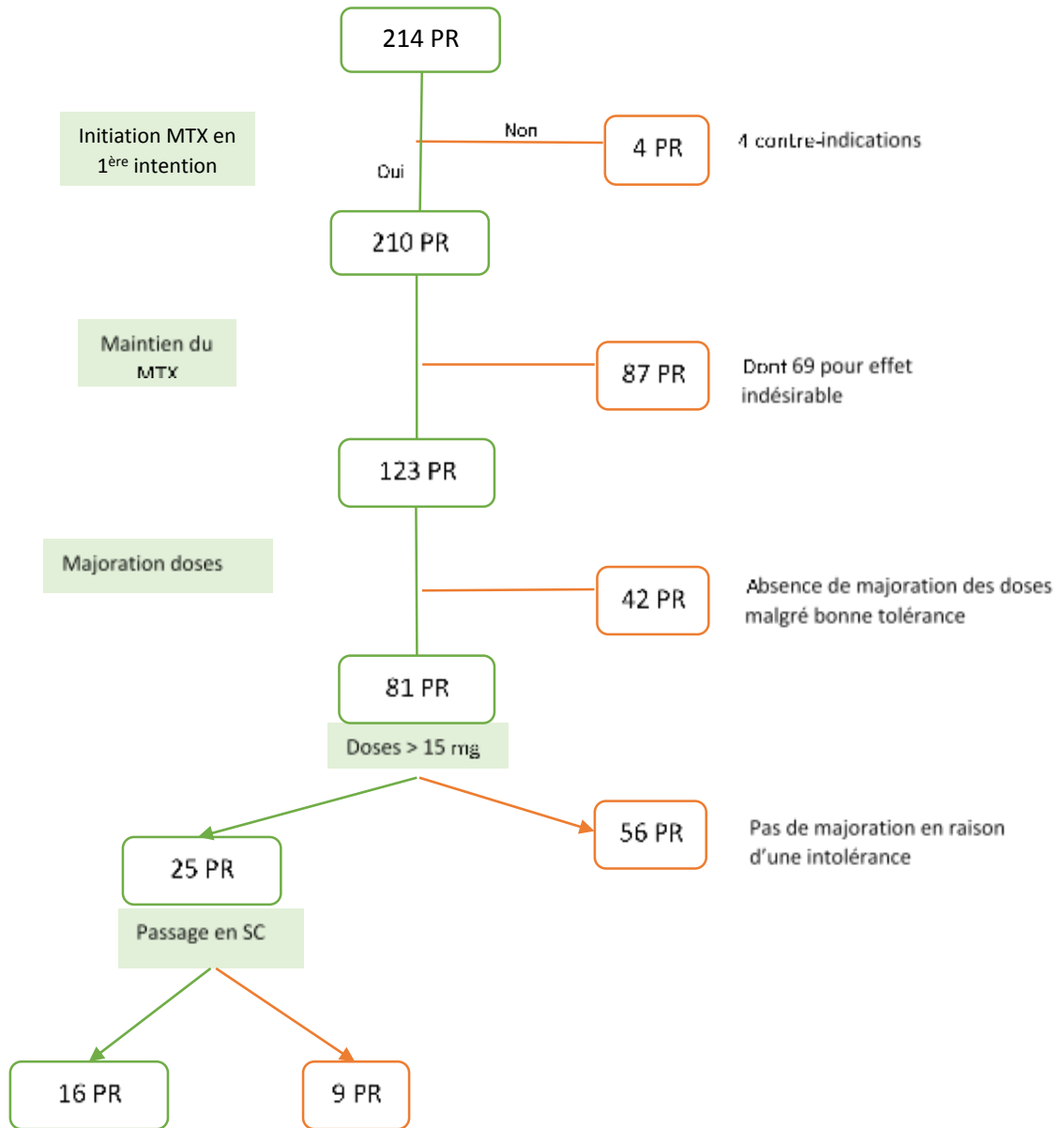


Figure 3. Utilisation du méthotrexate en pratique clinique





---

## **RÉSUMÉ DE LA THÈSE**

Objectif : évaluer le respect des recommandations de prescription du méthotrexate en 1<sup>ère</sup> ligne dans la polyarthrite rhumatoïde et en association aux biomédicaments.

Patients et méthodes : étude monocentrique de patients consécutifs atteints de polyarthrite rhumatoïde justifiant d'un biomédicament entre Janvier 2012 et Décembre 2014. La prescription de méthotrexate initiale, l'optimisation des posologies à 25 mg/semaine ou dose maximale tolérée, le passage par voie sous-cutanée au-delà de 15 mg/semaine et sa prescription en association au biomédicament dans le respect de l'AMM ont été analysés en parallèle avec les données de la littérature.

Résultats : Parmi les 214 patients inclus, seuls 4 (2%) n'ont pas reçu de méthotrexate avant le biomédicament, en raison d'une contre-indication. La posologie moyenne de méthotrexate avant l'introduction de la biothérapie est de 14 mg/semaine. Dans 57,5% des cas, les patients prennent du méthotrexate en association à une biothérapie et 6,1% des patients prennent un autre traitement de fond synthétique en association au biomédicament. La cause principale d'arrêt du méthotrexate est la survenue d'effets indésirables.

Les posologies de méthotrexate ont été optimisées dans 65,9% des cas à 25 mg/semaine ou à la posologie maximale tolérée. Pour une posologie supérieure à 15 mg/semaine, le méthotrexate est administré par voie parentérale dans 64% des cas.

Conclusion : Comparées aux données de la littérature, la prescription de méthotrexate avant biothérapie et sa co-prescription avec les biomédicaments sont bien suivies dans notre centre. Cependant, l'optimisation des posologies de méthotrexate et le passage à la voie sous-cutanée restent globalement insuffisamment exploités.

---

### **TITRE EN ANGLAIS:**

Evaluation of adherence with methotrexate's guidelines in rheumatoid arthritis in the first treatment strategy and in combination with biologics: a monocentric study of 214 patients and Literature review.

---

### **THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2016**

---

### **MOTS CLES :**

polyarthrite rhumatoïde, méthotrexate, biomédicament, monothérapie, recommandations

---

### **UNIVERSITÉ DE LORRAINE**

**Faculté de Médecine de Nancy**

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---