



**METHOTREXATE AU COURS DE LA POLYARTHRITE
RHUMATOÏDE TRAITÉE AU SERVICE DE RHUMATOLOGIE
CHU HASSAN II DE FES: MAINTENANCE THÉRAPEUTIQUE,
MOTIFS ET FACTEURS PREDICTIFS
D'arrêt (à propos de 239 cas)**

MEMOIRE PRESENTE PAR

DOCTEUR DRIOUACH SIHAM

Née le 03 Mars 1989 à TAZA

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : RHUMATOLOGIE

Sous la direction de :

Professeur : HARZY Taoufik

Co-rapporteur : Pr. AKASBI Nessrine



DEDICACES

À ceux qui me sont les plus chers

À ceux qui ont toujours cru en moi

À ceux qui m'ont toujours encouragé

Je dédie ce mémoire à...



A mes très chers parents Ahmed Driouach et Fatima Touni

De tous les parents, vous étiez les meilleurs, vous avez su m'entourer d'attention, m'inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.

Vous n'avez pas cessé de me soutenir et de m'encourager. Votre amour, votre générosité exemplaire et votre présence constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Vos prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mes études.

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Que ce travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.

Puisse Dieu tout puissant vous protéger, vous procurer longue vie, santé et bonheur pour que vous demeuriez le flambeau illuminant notre chemin.

A mon très cher mari Abdennacer Aluiz

Aucun mot ne saurait exprimer mon estime et mon profond amour.

*Tu étais constamment une source de force, de motivation et d'inspiration pour
moi.*

*Ton soutien moral, ta gentillesse sans égale et ta présence m'ont permis de
concrétiser mes objectifs.*

*Les mots me manquent pour t'exprimer mon admiration profonde et ma grande
reconnaissance pour ta patience et tous les sacrifices que tu as consentis au
cours de cette période.*

Que ce travail soit le témoignage de mon amour sincère et fidèle.

*Que Dieu préserve notre union et nous procure un bonheur infini et un avenir
radieux.*

A mon petit trésor « Yassine »

Tu as rempli notre vie d'amour et de bonheur. Tes éclats de rire sont notre plus belle mélodie. Ta présence est notre source de motivation pour tout ce que nous
entreprenons.

Puisse Dieu le tout puissant nous aider à te garantir une vie joyeuse et un
avenir prospère.

Je te dédie ce travail qu'on a élaboré ensemble.

Je t'aime mon petit rayon de soleil...

A mes très chers frères Khalid, Hatim, Abdellilah et Issam

Vous avoir tous à mes côtés est le baume de mon existence.

*Vous étiez toujours mes fidèles accompagnants dans les moments les plus
difficiles.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et de la gratitude pour
l'épaule inconditionnelle que vous représentez pour moi.*

*Je ne saurais jamais exprimer mes sentiments fraternels et chers que j'éprouve
pour vous tous.*

Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

A mes chers beaux parents El Houcine Aluiz et Halima Ayouni

A mon cher beau frère Abdelmajid

A ma très chère belle sœur Hafida et son mari Sghir Boulehfa

A mes très chères belles sœurs Latifa, Jamila et Leila

*Vous êtes ma deuxième famille. Votre soutien, votre tolérance et votre bonté
exceptionnelle ont été une grande source de motivation pour moi.*

Votre aide m'a toujours été précieuse.

*Je vous dédie ce travail en guise de remerciement pour vos conseils et
encouragements qui m'ont toujours poussé à donner le meilleur de moi-même.*

Je vous souhaite tout le bonheur que vous méritez.

A mes très chères sœurs Amina Erramdani et Hind Driouech

En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux liens solides qui nous unissent.

Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide.

J'ai trouvé en vous le refuge de mes chagrins et mes secrets.

Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans votre vie professionnelle que privée.

Je prie Dieu pour que notre amitié et fraternité soient éternelles

A ma très chère tante Hadhoum Tabti

Tous les mots ne sauraient t'exprimer ma gratitude. Tu étais toujours présente pour me soutenir, m'aider et me reconforter.

Qu'il me soit permis aujourd'hui de t'assurer mon profond amour et ma grande reconnaissance.

REMERCIEMENTS

A notre cher Maître et Rapporteur, Monsieur le Professeur

Taoufik Harzy

C'est avec une grande émotion et un profond respect et estime qu'on a l'honneur d'écrire ce modeste mot afin de vous rendre hommage et de vous formuler notre profonde gratitude.

Vous avez guidé nos pas et illuminé notre chemin vers le savoir.

Nous avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui n'a jamais épargné d'efforts pour nous octroyer une formation meilleure. Vous avez montré à notre égard beaucoup de patience et un indéfectible soutien. Vos qualités humaines et professionnelles, votre rigueur et droiture nous serviront certainement d'exemple dans notre carrière.

Nous vous restons à jamais reconnaissants, sincèrement respectueux et toujours disciples dévoués...

Aux Professeurs Abourazzak, Fatima Ezzahra et Tahiri Latifa

*On n'oubliera jamais vos conseils, vos soucis de transmettre les
connaissances, votre bienveillance et simplicité.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre haute
considération, de notre sincère reconnaissance et profond respect.*

A notre chère Professeur Nessrine Akasbi

De votre enseignement brillant et précieux, nous gardons les meilleurs souvenirs. Vous avez prodigués avec patience et indulgence infinie, vos précieux conseils.

Vous étiez toujours disponibles et soucieuse de nous donner la meilleure formation qui puisse être. Vos qualités humaines ainsi que votre modestie nous ont profondément marqué.

Nous vous remercions vivement et nous vous exprimons notre profond respect et notre sincère gratitude.

*Aux spécialistes du service Dr Berrada Khadija, Dr Mezouar Imane, Dr
Mohamed Houssam Taoufiq*

Que ce travail soit un témoignage de mon entière reconnaissance.

A ma très chère collègue et amie Dr Amina Mounir

*Où que la vie nous mène, je me souviendrai toujours de tous les moments de joie
et de réussite qu'on a vécus ensemble tout au long de notre parcours de
résidanat.*

Merci pour ton amitié, ta gentillesse, ton soutien et ton grand cœur.

*Je te souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans ta vie
professionnelle que privée.*

A tous mes collègues résidents du service de Rhumatologie

*Je vous remercie pour le travail d'équipe et pour tout ce que nous avons
partagé pendant la période de notre formation.*

A l'aimable Mme Mouna Major du service

*Je vous remercie tout particulièrement pour votre aide, votre gentillesse
et votre bonté exceptionnelle.*

A toute l'équipe paramédicale du service de rhumatologie de Fès

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mes sentiments les plus
sincères et ma profonde gratitude.*

*A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce
travail.*



Sommaire

Sommaire	17
Liste des tableaux et Figures :	19
ABREVIATIONS	21
INTRODUCTION.....	22
PATIENTS ET METHODES.....	26
I. Patients :.....	27
II. Méthodes :	27
1. Les caractéristiques sociodémographiques:.....	27
2. Les caractéristiques de la PR au début du traitement par méthotrexate:.....	27
3. Le traitement par MTX :	29
4. Le taux de maintenance thérapeutique du MTX :	29
III. ANALYSE STATISTIQUE :	30
RESULTATS	32
I. Description de la population étudiée :.....	33
1. Données sociodémographiques:	33
2. Caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde au début du traitement par méthotrexate:	35
3. Le traitement par MTX :	42
4. Le taux de maintenance thérapeutique du MTX :	44
5. Les motifs d'arrêt MTX :.....	45
II. Etude analytique :.....	49
1. Analyse bi variée :.....	49
2. Analyse multi variée :.....	55
DISCUSSION	56
Conclusion.....	67

Maintenance thérapeutique du MTX au cours de la polyarthrite rhumatoïde

Résumé.....	69
Bibliographie.....	72
Annexes	78

Liste des tableaux et Figures :

❖ Tableau :

- Tableau I : Les moyennes des paramètres biologique des patients
- Tableau II: La répartition des autres motifs d'arrêt du MTX
- Tableau III : Les caractéristiques sociodémographiques de la population étudiée selon l'arrêt ou non du MTX
- Tableau IV : Les caractéristiques de la PR au début du traitement par le MTX
- Tableau V: Analyse d'association des différents paramètres biologiques recueillis chez notre population et l'arrêt du MTX
- Tableau VI: Analyse d'association du FR et des ACPA à l'arrêt du MTX
- Tableau VII: Analyse d'association de l'activité et la sévérité de la PR et l'arrêt du MTX
- Tableau VIII : Analyse d'association entre les traitements de fond classique antérieur et l'arrêt du MTX
- Tableau IX: Analyse d'association entre les traitements associés au MTX et son arrêt
- Tableau X: Les facteurs prédictifs d'arrêt du MTX chez notre population étudiée
- Tableau XI: Taux de maintenance thérapeutique du MTX observé dans notre étude et les autres séries de la littérature
- Tableau XII : Les facteurs prédictifs d'arrêt du MTX retrouvés dans notre étude et les autres séries de la littérature

❖ Figure :

- Figure 1 : Répartition des patients selon le sexe
- Figure 2 : Les principaux antécédents pathologiques chez nos patients
- Figure 3 : Répartition de nos patients selon la présence ou non de manifestations extra-articulaires
- Figure 4 : Répartition des patients selon le caractère déformant et érosif de la PR
- Figure 5: Répartition de nos patients selon la positivité du bilan
- Figure 6 : Répartition de nos patients selon l'activité de leur PR
- Figure 7: Répartition des traitements de fond antérieurs
- Figure 8 : Répartition des patients selon la voie d'administration du MTX
- Figure 9 : Répartition des traitements concomitants au MTX
- Figure 10 : Taux de maintenance thérapeutique du MTX
- Figure 11 : Répartition des patients selon l'événement d'arrêt du MTX
- Figure 12: Répartition des patients selon l'événement d'arrêt du MTX
- Figure 13 : Représentation des principaux motifs d'arrêt du MTX
- Figure 12: Répartition des principaux effets secondaires à l'origine d'arrêt du MTX

ABREVIATIONS

ACPA	: Anticorps anti-peptides cycliques citrullinés
ACR	: American college of Rheumatology
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AINS	: Anti inflammatoires non stéroïdiens
APS	: Antipaludéens de synthèse
csDMARDs	: Disease modifying antirheumatic drugs conventionnels synthétiques
CRP	: Protéine C réactive
CTC	: Corticothérapie
DAS	: Disease Activity Score
DHR	: Dihydrofolate-réductase
EULAR	: European League Against Rheumatism
EVA	: Echelle Visuelle Analogique
FR	: Facteur rhumatoïde
GGT	: Gamma-glutamyl transpeptidases
IA	: Indice articulaire
IS	: Indice synovial
MTX	: Méthotrexate
NFS	: Numération de la formule sanguine
PR	: Polyarthrite rhumatoïde
SLZ	: Salazopyrine
THF	: Tétrahydrofolique
VS	: Vitesse de sédimentation

INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent touchant 0,5 à 1 % des individus de la population générale avec une prédominance féminine remarquable. Il s'agit d'une maladie inflammatoire chronique multifactorielle évoluant par des poussées entrecoupées des rémissions de durée variable et caractérisée par une inflammation chronique de la membrane synoviale aboutissant à une destruction ostéo-cartilagineuse. C'est une véritable maladie auto-immune et connectivite vu la présence de manifestations systémiques extra-articulaire, la positivité du facteur rhumatoïde (FR) et des anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA). La PR étant un rhumatisme chronique dont l'étiologie reste inconnue, certaines hypothèses suggèrent le rôle des facteurs immunologiques sur un terrain génétique propice ainsi que le rôle d'autres facteurs notamment hormonaux et environnementaux impliqués dans le déclenchement et/ou l'évolution de la maladie. La PR reste de nos jours une pathologie qui peut être à l'origine d'un handicap fonctionnel majeur et qui peut également mettre en jeu le pronostic vital du patient [1].

Ces dernières années, nous avons assisté à une véritable révolution thérapeutique et une amélioration spectaculaire de la prise en charge de cette pathologie, dans la dynamique d'obtenir une rémission clinique qui constitue un objectif ultime du traitement de la PR dans la stratégie du « Treat to Target » littéralement traité pour arriver à un objectif qui est la rémission ou au moins la faible activité de la maladie [2].

A l'heure où nous disposons d'un arsenal thérapeutique important pour le traitement de la PR, les sociétés savantes [2, 3, 4] ont édité des recommandations pour une utilisation optimale des ressources disponibles (Annexe1, 2, 3), dans lesquelles, l'administration d'un disease modifying antirheumatic drugs

conventionnels synthétiques (csDMARDs) au premier choix le méthotrexate (MTX), constitue le traitement de première intention de la PR.

Le MTX ou acide 4-amino-10 méthylfolique est un agent anti-cancereux anti-folate ayant des propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives à faible dose, permettant d'obtenir une amélioration clinique rapide en 4 à 6 semaines chez une majorité de patients. Son but essentiel est de réduire la fréquence, la durée, l'intensité des poussées et de réduire globalement l'activité du rhumatisme au mieux jusqu'à l'obtention d'une rémission clinique [5, 6].

Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition de la dihydrofolate-réductase (DHR) ce qui altère la cascade enzymatique responsable de la synthèse d'acides nucléiques et donc il entrave la synthèse et la réparation de l'ADN conduisant à une inhibition de la réplication cellulaire.

Le MTX est administré avec des doses d'initiation comprises entre 7,5 mg et 15 mg en une administration hebdomadaire avec des augmentations progressives par paliers de 2,5 mg. Cette augmentation progressive est préconisée plutôt qu'une introduction à dose maximale d'emblée car avec une posologie de départ de 20 mg/semaine on obtient un meilleur effet clinique mais plus d'effets indésirables gastro-intestinaux donc une moins bonne tolérance. Une dose de 0,3 mg/Kg/semaine atteinte progressivement en 4 à 8 semaines doit être testée avant de conclure à l'inefficacité du Méthotrexate per os.

Néanmoins, le MTX étant la pierre angulaire du traitement de fond de la PR dont la tolérance est réputée être bonne, sa maintenance thérapeutique et sa tolérance à long terme dans les conditions de pratique clinique de vrai vie pour les patients atteints de PR, ont été peu abordées. De plus, les études qui se sont intéressées à l'évaluation des facteurs associés à l'arrêt de ce traitement, sont peu

nombreuses.

Dans ce travail, nos objectifs étaient d'évaluer le taux de maintenance thérapeutique en vraie vie chez nos patients atteints de PR traitée par MTX et de déterminer les différents motifs et les facteurs prédictifs d'arrêt du MTX au cours de la PR.

PATIENTS ET METHODES

I. Patients :

Il s'agit d'une étude transversale mono centrique à visée descriptive et analytique étalée sur 7 ans, entre Décembre 2010 et Janvier 2018, portant sur les patients atteints de PR colligés au sein du service de rhumatologie au Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès.

Critères d'inclusion :

Nous avons inclus tous les patients suivis pour PR répondant aux critères de l'ACR EULAR 2010 (Annexe 4) et chez lesquels un traitement par MTX a été instauré à la dose de 0.3 mg/kg/sem.

Critères d'exclusion :

Les patients n'ayant pas un dossier complet ou perdus de vue étaient exclus.

II. Méthodes :

L'ensemble des données recueillies à l'inclusion ont été reportées sur une fiche d'exploitation qui précisait les aspects sociodémographiques de la population étudiée ; les caractéristiques cliniques, paracliniques et thérapeutiques de la PR au début du traitement par MTX. Les caractéristiques du traitement par le méthotrexate ont été également définies.

1. Les caractéristiques sociodémographiques:

Elles concernent l'âge, le sexe, les antécédents du patient (diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie, tabagisme, autre...)

2. Les caractéristiques de la PR au début du traitement par méthotrexate:

Nous avons analysé :

- L'âge de début de la PR, le délai du diagnostic, la durée totale de

l'évolution de la PR et la durée de l'évolution de la maladie au moment de la première administration du MTX.

- Le caractère déformant et/ou érosif de la PR
- La présence de manifestations extra-articulaires.
- L'activité de la PR évaluée par l'indice composite Disease Activity Score (DAS 28) (IA, IS, EVA, CRP) (Annexe 5) : Selon la valeur de ce score, les PR ont été définies en « rémission » si le score DAS 28 était < 2.6 , et en « faible activité » si ce score était ≤ 3.2 et > 2.6 . Une PR « active » était définie par un score de DAS 28 > 3.2 , une PR « modérément active » par un score de DAS 28 > 3.2 et ≤ 5.1 , et une PR « très active » était définie par un score > 5.1 .
- La sévérité de la PR : selon les recommandations de la société française de rhumatologie établis en 2018 [2], la sévérité de la PR se définit par l'existence d'au moins un des critères suivants:
 - Érosions osseuses précoces
 - Niveau élevé de syndrome inflammatoire biologique (VS et CRP)
 - Nombre élevé d'articulations gonflées
 - Présence de facteur rhumatoïde et d'ACPA, particulièrement en cas de taux élevés (≥ 3 N)
 - Activité de la maladie modérée à forte malgré un traitement par csDMARD
 - Échec de ≥ 2 csDMARDs
- Le bilan biologique réalisé avant la mise du patient sous MTX incluant une numération de la formule sanguine (NFS), la vitesse de sédimentation (VS), la C-Réactive protéine (CRP), les transaminases, les gamma glutamyl

transpeptidases (GGT) et la créatininémie.

- Le bilan immunologique : incluant le facteur rhumatoïde (FR) et les anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA).
- Les traitements de fond classiques reçus avant l'administration du MTX.

3. Le traitement par MTX :

Nous avons analysé le rang du traitement par MTX en précisant :

- La forme de prise du MTX (Voie orale ou intramusculaire).
- La posologie initiale du MTX (mg/semaine).
- La dose totale reçue (gramme).
- La durée totale du traitement (année).
- Les traitements symptomatiques concomitants :
 - La corticothérapie (Prednisone ou équivalent de Prednisone): la dose et la durée de la corticothérapie prise par le patient.
 - La prise des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- Les traitements de fond classiques concomitants: Slazopyrine (SLZ), Léflunomide, Antipaludéens de synthèse (APS).

4. Le taux de maintenance thérapeutique du MTX :

Le taux de maintenance thérapeutique est représenté par le calcul du pourcentage de patients ayant poursuivi le traitement en fonction du temps. Nous avons considéré comme événement d'intérêt l'arrêt du MTX à un an, à deux ans, à trois ans et à cinq ans, quelle qu'en soit la cause.

Les principaux motifs d'arrêt du MTX :

Les différents motifs d'arrêt du MTX ont été répertoriés. Nous avons ainsi distingué les arrêts pour :

- Effets secondaires : digestive, hépatique, hématologique et pulmonaire;

- Inefficacité;
- Rupture du MTX;
- Manque de moyens;
- Arrêt volontaire;
- Autres motifs d'arrêt.

Nous avons également recherché les facteurs prédictifs d'arrêt du MTX à travers une comparaison entre le groupe de patients ayant poursuivi le traitement par MTX et celui des patients ayant arrêté le MTX.

III. ANALYSE STATISTIQUE :

Les données recueillies ont été saisies et codées sur Excel. Leur traitement a été fait à l'aide du logiciel d'analyse statistique SPSS version 20 en collaboration avec le laboratoire d'épidémiologie de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès.

- Dans un 1^{er} temps, une analyse descriptive de la population étudiée et des différentes données recueillies a été effectuée. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne \pm écart type. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et en pourcentage.

Le taux de maintenance thérapeutique du MTX à 1, 2, 3 et 5 ans a été calculé et représenté en pourcentage.

- Dans un 2^{ème} temps, une analyse bi variée a été réalisée. Les comparaisons ont été effectuées avec le test de STUDENT pour les variables quantitatives et le test du Chi-2 pour les variables qualitatives.
- Dans un 3^{ème} temps, une analyse multi variée par régression logistique a été faite afin de déterminer les facteurs prédictifs d'arrêt du MTX au cours de la polyarthrite rhumatoïde selon le modèle de Cox en introduisant dans ce modèle les variables dont le degré de signification en analyse bi variée

était inférieur ou égal à 0,20.

Les résultats ont été rapportés sous forme de graphiques et de tableaux commentés.

Dans tous les tests statistiques, un $p < 0,05$ a été considéré comme significatif.

RESULTATS

I. Description de la population étudiée :

1. Données sociodémographiques:

Dans notre étude, on a inclus 239 patients atteints de PR.

1.1. Répartition selon l'âge:

L'âge moyen de nos patients était de 53 ± 12 ans avec des extrêmes allant de 20 à 88 ans.

1.2. Répartition selon le sexe:

Dans notre série, 86% des patients étaient de sexe féminin alors que les hommes ne représentaient que 14% des patients (Figure 1)

Le sexe ratio était de 7 Femmes/Homme (207 femmes pour 32 hommes).

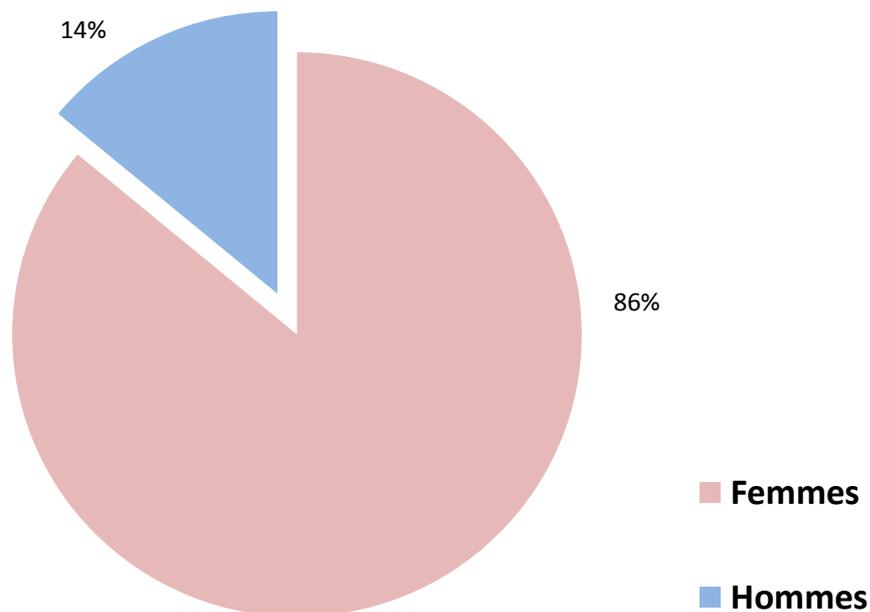


Figure 1 : Répartition des patients selon le sexe

1.3. Antécédents des patients :

Dans notre population, 38 patients (15,9 %) étaient hypertendus, 47 patients (19.7%) étaient diabétiques, 47 patients (19 %) avaient une dyslipidémie, 13 patients (5.5%) étaient tabagiques chroniques, 8 patients (3.3 %) avaient un antécédent de tuberculose pulmonaire traitée et déclarée guérite (Figure 2).

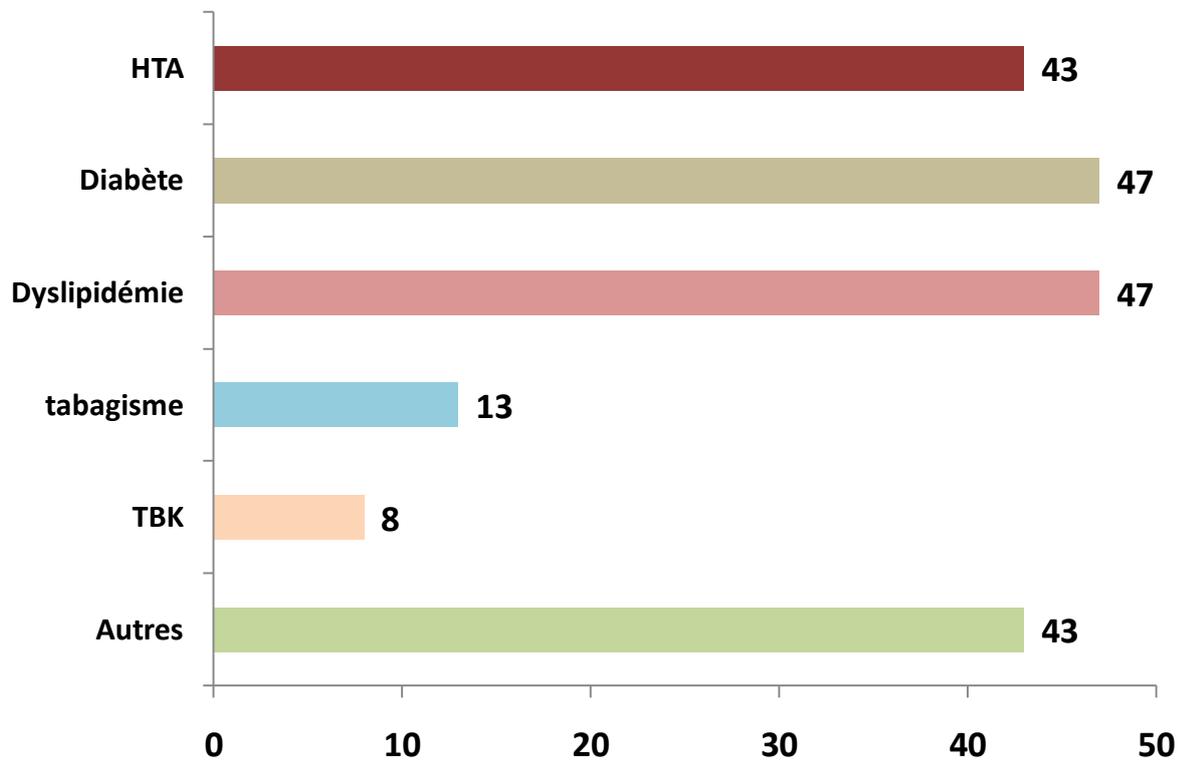


Figure 2 : Les principaux antécédents pathologiques chez nos patients

2. Caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde au début du traitement par méthotrexate:

2.1. Age de début de la PR :

L'âge moyen de début de la PR était de 42 ans avec un écart type de 12,3 ans et un étendu de [11 - 84 ans].

2.2. Délai diagnostique de la PR :

Le délai diagnostique de la PR était en moyenne de $5 \pm 1,3$ ans avec un étendu de [1 mois-28 ans]

2.3. Durée d'évolution de la PR :

La durée moyenne d'évolution de la PR chez nos patients était de $7,14 \pm 8,96$ ans avec un étendu de [1 - 48ans].

2.4. Durée d'évolution de la PR au début du traitement par MTX:

La durée d'évolution de la PR au moment de la première administration du MTX était de $5,08 \pm 5.45$ avec un étendu de [3mois - 28 ans].

2.5. Les manifestations extra-articulaires :

Dans notre étude, 117 patients soit 49% avaient des manifestations extra-articulaires dominées par le syndrome sec, contre 122 patients soit 51% qui ne présentaient aucune manifestation extra-articulaire (Figure 3)

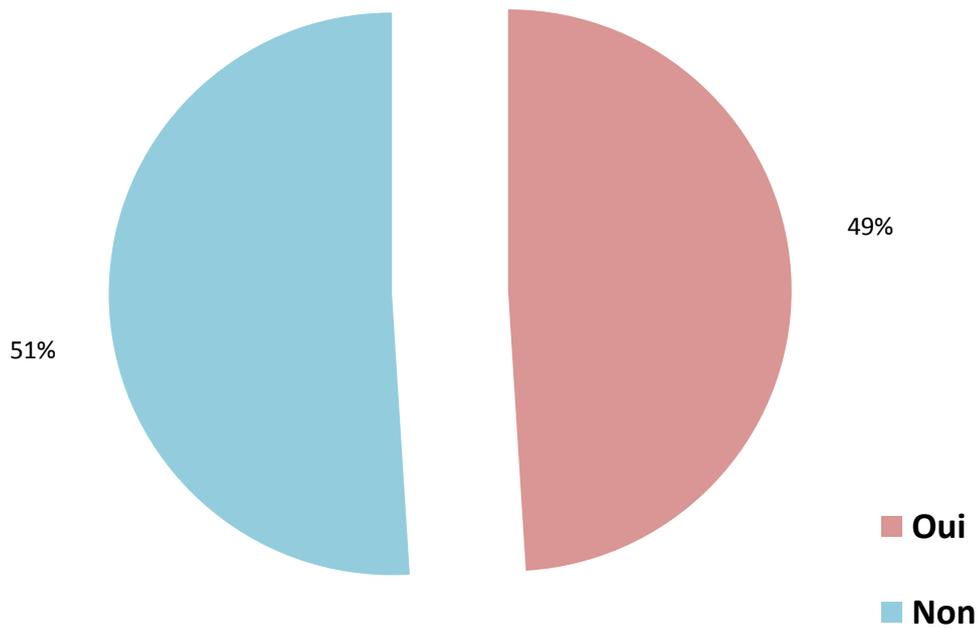


Figure 3 : Répartition de nos patients selon la présence ou non de manifestations extra-articulaires

2.6. La présence d'érosions et de déformations :

Chez nos patients, la PR était déformante chez 162 patients soit un pourcentage de 67,2% et érosive chez 185 patients soit un pourcentage de 77,4% (Figure 4).

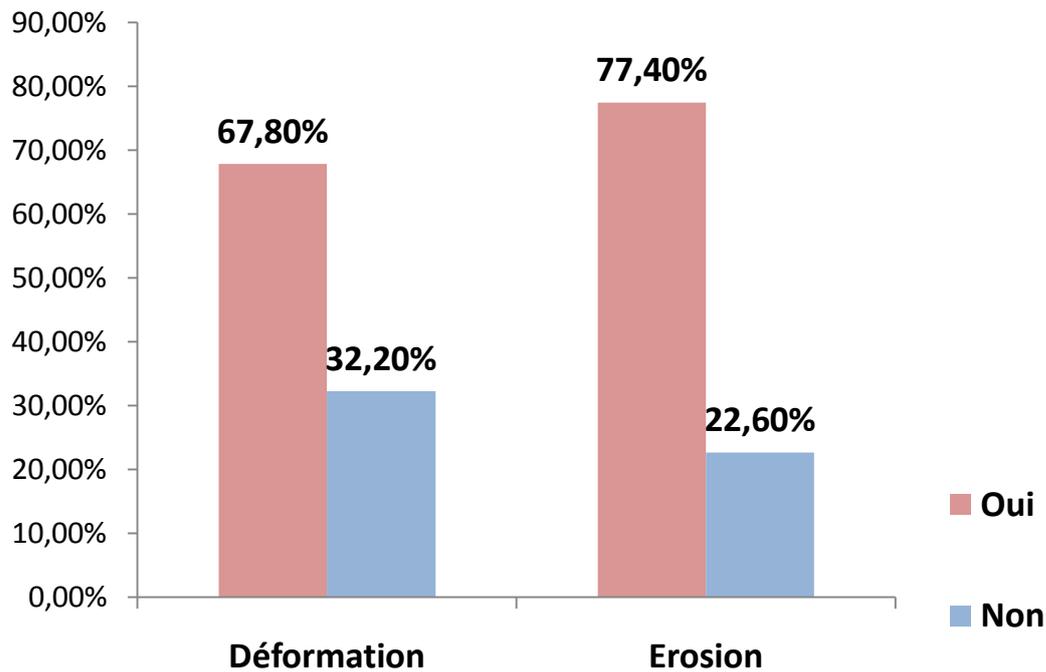


Figure 4 : Répartition des patients selon le caractère déformant et érosif de la PR

2.7. Bilan biologique et immunologique :**➤ Bilan biologique :**

Les moyennes des différents paramètres biologiques recueillis ainsi que les écarts type et l'étendu sont regroupés dans le tableau ci-dessous (Tableau I) :

Tableau I : Les moyennes des paramètres biologique des patients

Paramètres biologiques	Moyenne ± Ecart type	Etendu
HGB (g/dl)	12,38 ± 1,5	[7 - 16]
GB (g/l)	8,8 ± 7,8	[2,5 - 12,3]
PLQ (g/l)	282 ± 91,47	[457 - 620]
VS (mm/h)	35 ± 25,1	[3 - 128]
CRP (mg/l)	25,6 ± 29,2	[1 - 242]
GOT (UI/l)	18,6 ± 8	[6 - 68]
GPT (UI/l)	16,7 ± 11	[3 - 80]
GGT (UI/l)	29,4 ± 25,6	[4 - 320]
Créatinine (mmol/l)	65,3 ± 32,6	[30,2 - 98,3]

➤ Bilan immunologique :

Dans notre série, 210 patients (soit 87,9 %) avaient un Facteur Rhumatoïde positif et 168 patients (soit 70,3 %) avaient des ACPA positifs (Figure 5).

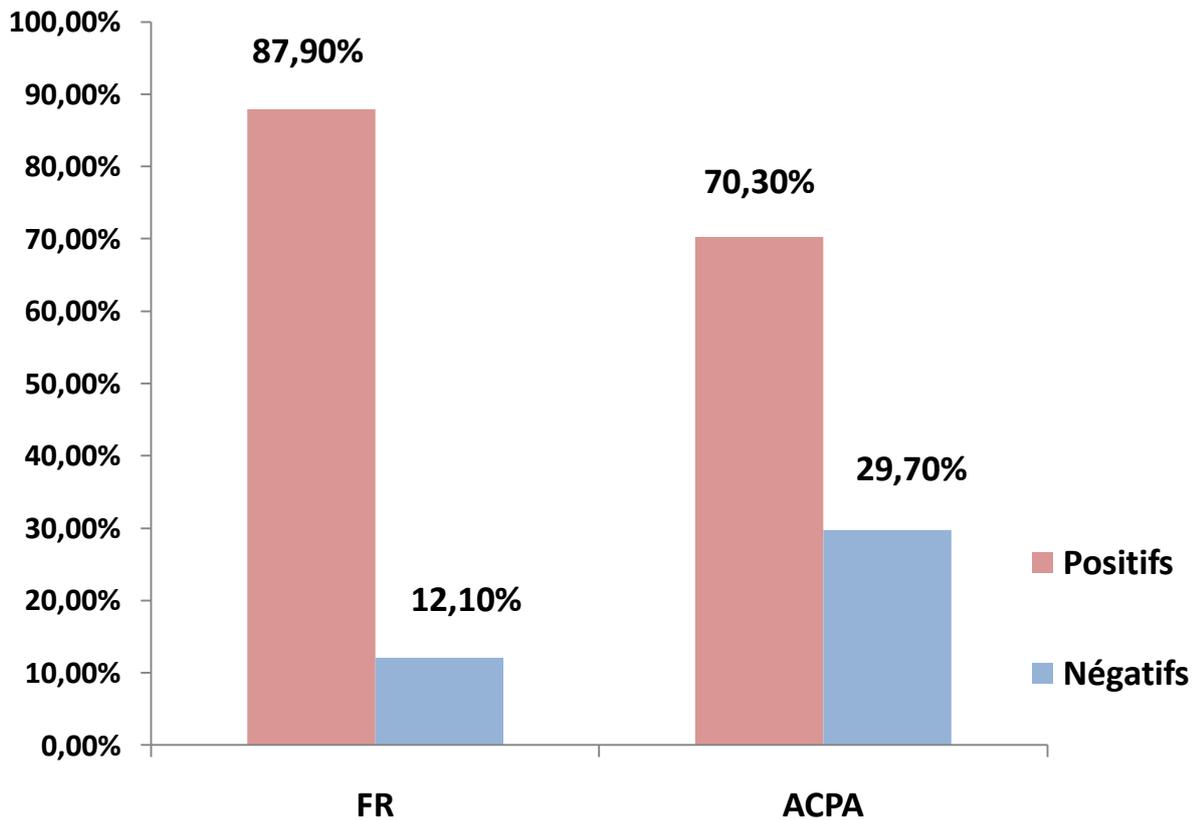


Figure 5: Répartition de nos patients selon la positivité du bilan immunologique (FR et ACPA).

2.8. Activité de la PR (DAS 28):

L'activité moyenne de la PR (exprimée en DAS 28 CRP) chez nos patients était 5.28 avec un écart type de 1,5 et un étendu de [1.49 - 7.83].

Dans notre étude, seulement 8 patients étaient en rémission avec un DAS 28 < 2.6, 10 patients avaient une faible activité ($2.6 \leq \text{DAS 28} \leq 3.2$), 72 patients étaient en activité modérée ($3.2 < \text{DAS 28} \leq 5.1$) et 149 patients étaient en activité forte avec un DAS 28 > 5.2 (Figure 6).

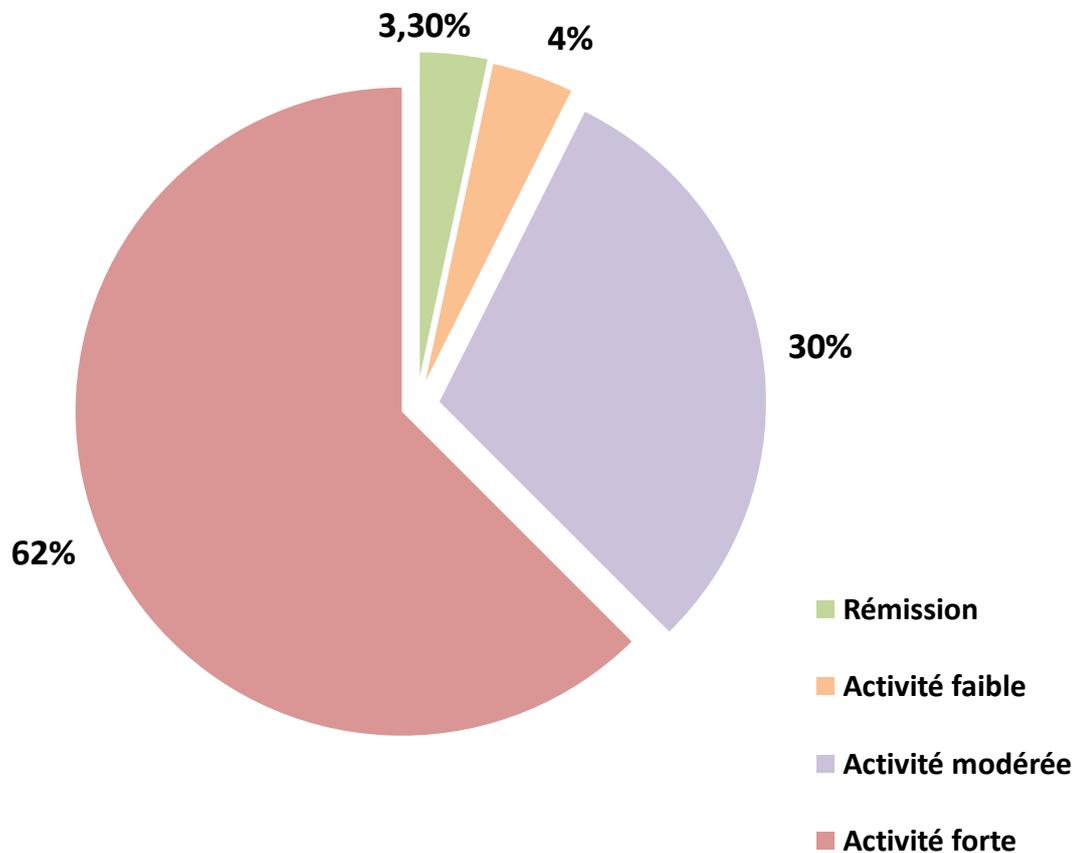


Figure 6: Répartition de nos patients selon l'activité de leur PR

2.9. Sévérité de la PR :

Dans notre étude, 222 patients (92%) avaient une PR sévère alors que seulement 17 patients (8%) qui présentaient une PR non sévère.

2.10. Les traitements de fond classiques reçus avant l'administration du MTX :

Dans notre série, seulement 26 patients soit 11% avaient déjà reçu un traitement de fond classique avant le MTX (Figure 7).

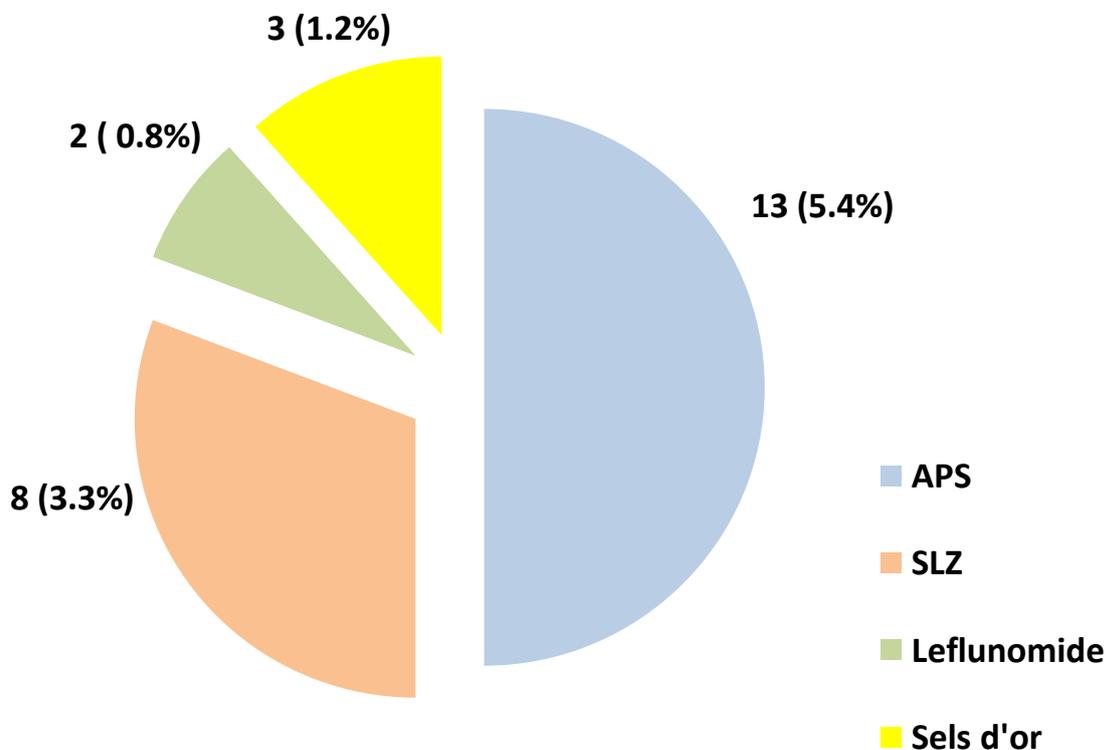


Figure 7: Répartition des traitements de fond antérieurs

3. Le traitement par MTX :

Dans notre population, le MTX était instauré en première intention chez 213 (89%) patients.

3.1. La voie d'administration :

La voie d'administration était principalement intramusculaire chez 226 patients (94%) et orale chez 14 patients (6%) (Figure 8).

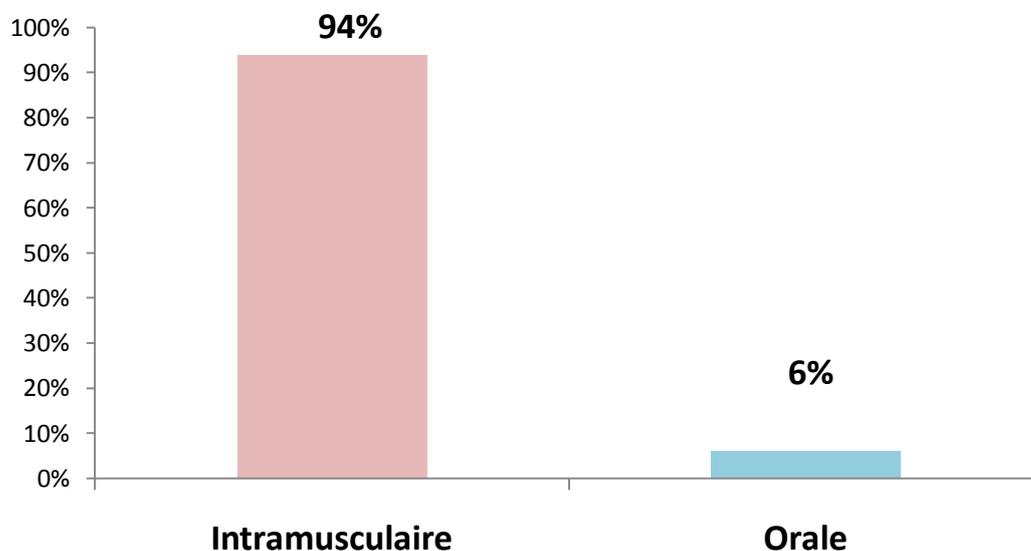


Figure 8: Répartition des patients selon la voie d'administration

3.2. La dose et la durée du traitement par MTX :

La valeur moyenne de dose initiale du MTX était de 17 mg/semaine avec un écart type de 4.4 et un étendu de [8, 25 mg].

La dose totale moyenne du MTX reçue par nos patients était de 3.2g avec un écart type de 3g et un étendu de [40mg, 20 g].

La durée moyenne de prise du MTX chez nos patients était de 3,5 ans avec un écart type de 3ans et un étendu de [1, 7 ans].

3.3. Les traitements concomitants au MTX (figure 9):

➤ Traitements symptomatiques associés au MTX :

Dans notre population, en association avec le MTX, 234 (91%) patients recevaient initialement une corticothérapie orale avec une dose moyenne de $10,8 \pm 3,9$ mg et un étendu de [5,20mg], 100 patients (42%) prenaient un anti-inflammatoire non stéroïdiens.

➤ Traitements de fond classiques associés au MTX:

39 patients (16%) recevaient le MTX en association à un autre traitement de fond classique. Il s'agissait de la SLZ chez 35 patients (14,6 %) et des APS chez 4 patients (1.7%).

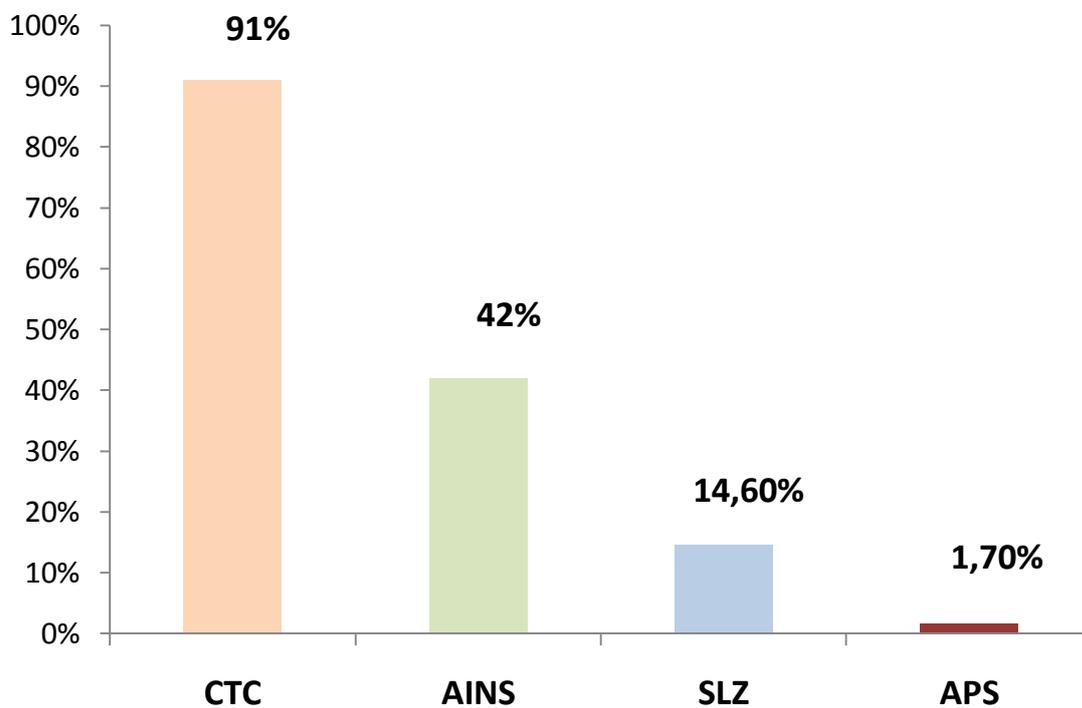


Figure 9: Répartition des traitements concomitants au MTX

4. Le taux de maintenance thérapeutique du MTX :

Le taux de maintenance thérapeutique du MTX était de 85% à 1 an, de 67% à 2 ans, de 56 % à 3 ans et de 35% à 5 ans (Figure 10).

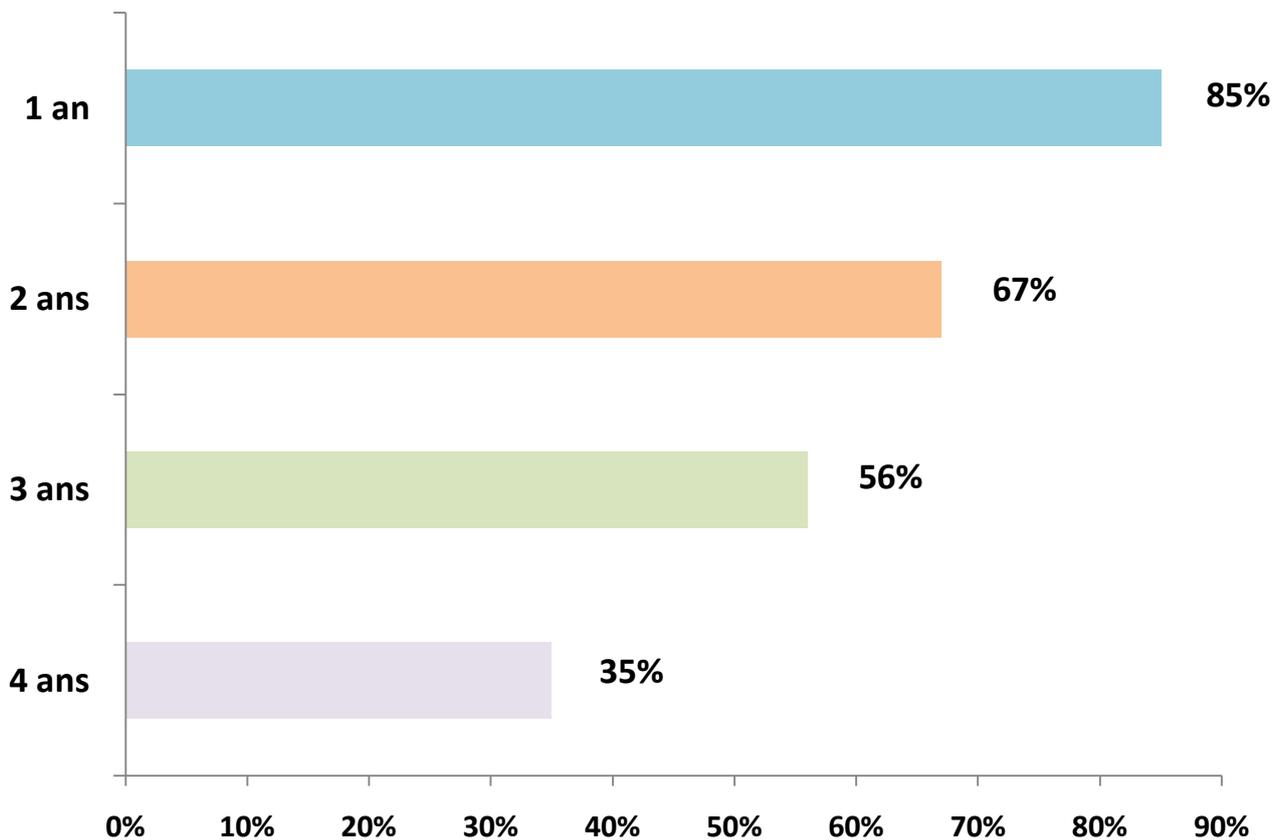


Figure 10: Taux de maintenance thérapeutique du MTX

5. Les motifs d'arrêt MTX :

5.1. Le taux d'arrêt du MTX :

Le MTX était arrêté au moins une fois chez 192 patients sur 239 soit un pourcentage de 80% alors que seulement 47 patients soit un pourcentage de 20% n'avaient jamais arrêté leur traitement par MTX (Figure 11).

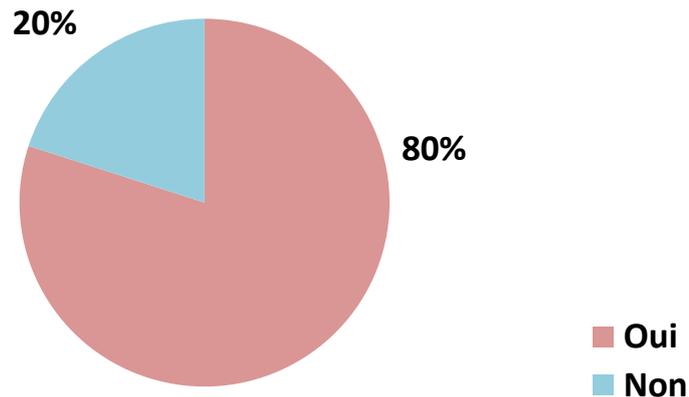


Figure 11: Répartition des patients selon l'événement d'arrêt du MTX

L'arrêt du MTX était définitif chez 92 patients (47%) et transitoire chez 100 patients (53%) dont la durée d'arrêt moyenne était de 7 mois avec un écart type de 8 mois et un étendu de [1 – 48 mois] (Figure 10).

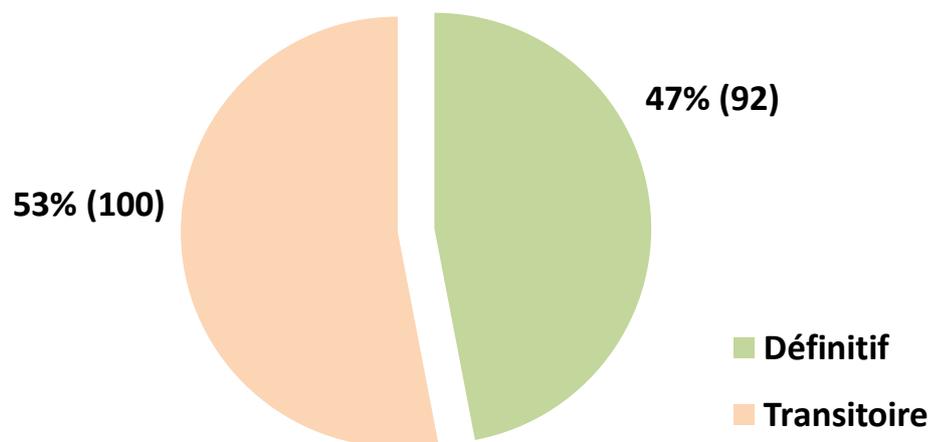


Figure 12: Répartition des patients selon l'événement d'arrêt du MTX

5.2. Les principales causes d'arrêt du MTX :

Les principales causes d'arrêt du MTX chez notre population étaient comme suit (Figure 11) :

- La survenue d'effets secondaires chez 102 patients (43 %).
- Un arrêt volontaire (sans raison ou pour une amélioration clinique) chez 37 patients (15.5%).
- Par manque de moyen chez 16 patients (6.7%).
- Par rupture du MTX chez 12 patients (5%)
- Pour inefficacité chez 9 patients (4%)
- Pour autres motifs chez 15 patients (6%)

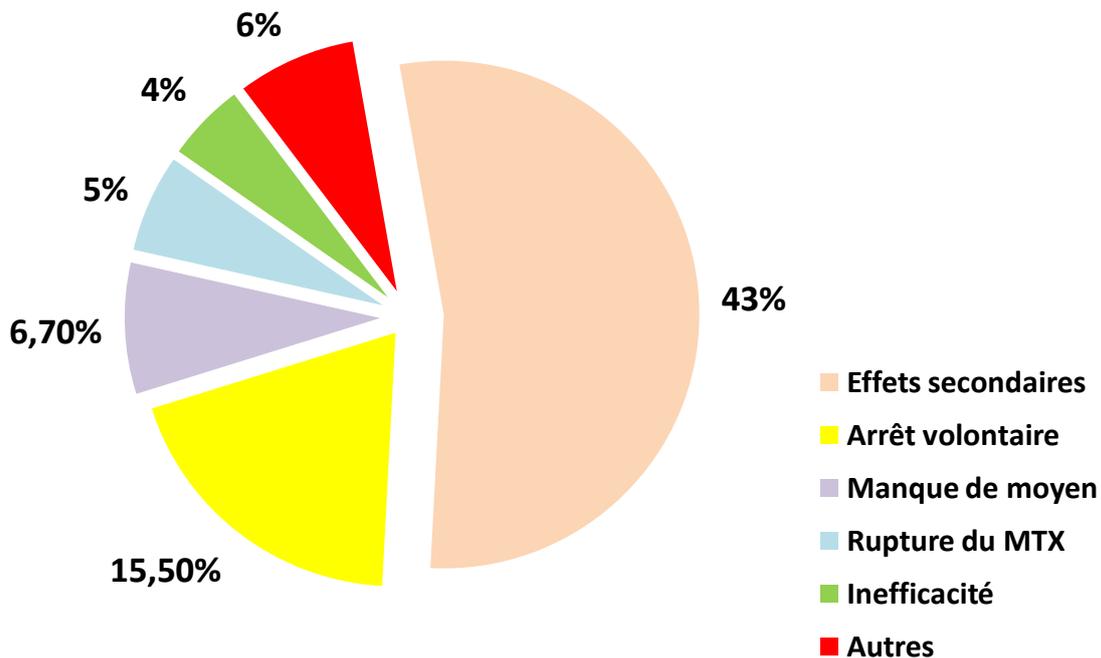


Figure 13: Représentation des principaux motifs d'arrêt du MTX

5.3. Les principaux effets secondaires à l'origine d'arrêt du MTX

Les principaux effets secondaires à l'origine d'un arrêt du traitement étaient successivement (Figure 14) :

- La survenue d'une intolérance digestive chez 56 patients (23%).
- Une atteinte hépatique chez 28 patients (12%) dont la cytolysse hépatique était responsable d'un arrêt du MTX chez 26 patients. Une cirrhose hépatique médicamenteuse et l'apparition d'un angiome hépatique avaient justifié l'arrêt du MTX chez 2 patients.
- Une toxicité hématologique était observée chez 6 patients (3%) type anémie chez 4 patients et une cytopénie chez 2 patients dont l'origine n'a pu être précisée.
- Une atteinte pulmonaire chez 12 patients (5%).

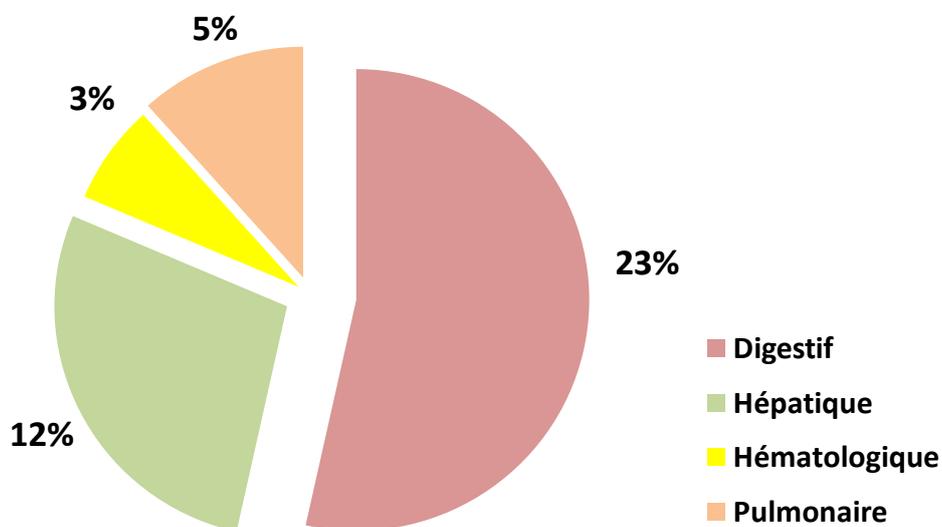


Figure 14: Répartition des principaux effets secondaires à l'origine d'arrêt du MTX

5.4. Les autres causes d'arrêts du MTX :

Les autres causes d'arrêt du MTX, plus rares, sont présentées dans le tableau ci-dessous (Tableau II).

Tableau II: Répartition des autres motifs d'arrêt du MTX

Autres motifs d'arrêt du MTX	N = 15
Asthénie post injection	2
Tremblement post injection	1
Désire de grossesse	5
Neuropathie sensitive motrice axonale	1
Dépression nerveuse	1
Maladie de Kaposi	1
Tumeur maligne du sein	2
Insuffisance rénale médicamenteuse	2

II. Etude analytique :

1. Analyse bi variée :

Cette analyse bi variée consiste à déterminer, parmi les paramètres recueillis, les facteurs prédictifs d'arrêt du MTX au cours de la polyarthrite rhumatoïde chez notre population, en comparant le groupe des patients ayant poursuivis le traitement par MTX et celui des patients ayant arrêté le MTX.

1.1. Analyse des paramètres sociodémographiques :

Dans notre population étudiée, les patients avec un âge avancé étaient prédisposés à arrêter le MTX, ainsi, l'âge moyen des patients ayant eu un arrêt du MTX était de 53 ans, alors qu'il était de 52 ans chez les sujets n'ayant jamais arrêté le MTX, cette association était statistiquement significative ($p=0.004$).

Le sexe féminin ou masculin n'était pas statistiquement associé à l'arrêt du MTX au cours de la PR.

Tableau III : Les caractéristiques sociodémographiques de la population étudiée selon l'arrêt ou non du MTX

Arrêt du MTX	Oui	Non	P
Age moyen	53 ± 11 ans	52 ± 15 ans	<u>0.004</u>
Sexe féminin	169	38	<u>NS</u>
Sexe masculin	23	9	<u>NS</u>

1.2. Analyse des caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde au début du traitement par MTX:

Dans notre étude, les patients ayant eu un arrêt du MTX, avaient un âge de début tardif de leur PR avec une moyenne de 43 ± 15 ans par rapport aux patients n'ayant jamais arrêté le traitement et donc un âge de début tardive de la PR était un facteur prédictif d'arrêt du MTX ($p= 0.008$).

La durée moyenne d'évolution de la PR était plus longue chez nos patients ayant arrêté le MTX ($11 \pm 6,5$ ans) par rapport aux patients n'ayant jamais arrêté le MTX (8.5 ± 5.1 ans), cette association était statistiquement significative ($p=0.049$).

Par ailleurs, malgré que la durée moyenne d'évolution de la PR avant l'instauration du traitement par MTX était supérieur chez nos patients ayant eu un arrêt du MTX avec une moyenne de 5.2 ± 5.5 par rapport à 4.2 ± 5.03 ans chez les patients n'ayant jamais arrêté le MTX, cette différence n'était pas statistiquement significative ($p=0.619$).

Bien que les patients ayant eu un arrêt du MTX, avaient plus de déformation, d'érosions et de manifestations extra articulaires par rapport aux patients n'ayant jamais arrêté le MTX, cette association n'était pas statistiquement significative avec des valeurs p successivement de : 0.287, 0.359, 0.564.

Tableau IV : Les caractéristiques de la PR au début du traitement par le MTX

Arrêt du MTX	Oui	Non	P
Age de début PR (ans)	43 ± 15	41 ± 11	0.008
Durée d'évolution PR (ans)	11 ± 6.5	8.5 ± 5.1	0.049
Durée d'évolution PR avant MTX (ans)	5.2 ± 5.5	4,2±5.03	0.619
Délai diagnostic (ans)	5,6±1.4	4,5±1,2	0.285
Déformante	53%	14%	0.287
Érosive	63%	15%	0.359
Manifestations extra articulaire	39%	9.6%	0.564

1.3. Analyse des paramètres biologiques et immunologiques :

a. Analyse des paramètres biologiques :

Aucun paramètre, notamment le bilan inflammatoire et hépatique, n'avait une valeur statistiquement significative associée à l'arrêt du MTX.

Tableau V: Analyse d'association des différents paramètres biologiques recueillis chez notre population et l'arrêt du MTX

Arrêt du MTX	Oui	Non	P
Hb moyenne (g/dl)	12,35 ± 1,5	12.51 ± 1.5	0,971
GB moyenne (g/l)	8,9 ± 8,7	8,4± 2,5	0.442
PLQ moyenne (g/l)	279 ± 91,9	294 ± 89,5	0.677
VS moyenne (mm/h)	35,3 ± 25,5	34 ± 23,6	0.697
CRP moyenne (mg/l)	26,7 ± 31,4	21 ± 17,3	0.058
GOT moyenne (UI/l)	19 ± 7,9	17,7 ± 8,4	0.576
GPT moyenne (UI/l)	16,9 ± 10,9	15,7 ± 11,2	0.486
GGT moyenne (UI/l)	29 ± 26,9	30,8 ± 19,75	0.659
Créatininémie moyenne (mmol/l)	63,9 ± 28,7	61,1 ± 25,6	0,723

b. Analyse des paramètres immunologiques :

Dans notre travail, ni la positivité du facteur rhumatoïde, ni celle des ACPA n'était un facteur associé à l'arrêt du MTX au cours de la PR chez nos patients.

Tableau VI: Analyse d'association du FR et des ACPA à l'arrêt du MTX

Arrêt du MTX	Oui	Non	P
FR (+)	70,3 %	17,6 %	0.475
ACPA (+)	58,2 %	12,1 %	0.203

1.4. Analyse de l'activité et la sévérité de la PR :

Chez nos patients, il n'y avait pas d'association entre l'activité de la PR selon le score DAS28 et l'arrêt du MTX ($p= 0.285$), bien que 73% des patients ayant arrêté le MTX avaient une PR active par rapport à 18,6% chez les patients n'ayant jamais arrêté le MTX.

La PR était sévère chez 76% des patients ayant eu un arrêt du MTX contre seulement 17% chez les patient n'ayant jamais arrêté le MTX et cela était statistiquement significatif ($p=0.029$).

Tableau VII: Analyse d'association de l'activité et la sévérité de la PR et l'arrêt du MTX

Arrêt du MTX	Oui	Non	P
Activité (DAS28)	73 % (5,22 ± 1,38)	18,6 % (5,44 ± 1,22)	0.285
Sévérité	76 %	17 %	0.029

1.5. Analyse des paramètres thérapeutiques :**a. Analyse des traitements de fond classiques reçus avant l'administration du MTX :**

Parmi les 192 patients du groupe ayant arrêté le MTX, 24 soit 10,2 % patients avaient reçu au moins un traitement de fond classique avant le MTX contre seulement 2 soit 0.8 % patients du groupe n'ayant jamais arrêté le MTX. Cette différence n'était pas associée à l'arrêt du MTX ($p= 0.078$).

Tableau VIII : Analyse d'association entre les traitements de fond classique antérieur et l'arrêt du MTX

Arrêt du MTX	Oui	Non	P
Traitement de fond classique antérieur % (n)	10,2% (24)	0.8% (2)	0.078

b. Analyse du traitement par MTX :

Dans notre travail, il n'existait pas d'association significative entre la voie d'administration du MTX et de son arrêt au cours de la PR ($p=0.228$).

Les patients du groupe ayant eu un arrêt du MTX avaient reçu une dose initiale du MTX (17mg/semaine) supérieur à celle prise par les patients n'ayant jamais arrêté le MTX (16.8 mg/semaine). Cette différence était statistiquement associée à l'arrêt du MTX au cours de la PR ($p= 0.004$).

L'association de la SLZ au MTX chez nos patients était un facteur prédisposant à l'arrêt de ce dernier ($p=0.042$).

Concernant le traitement symptomatique associé au MTX, il n'existait pas d'association significative entre l'arrêt du MTX et la prise concomitante de corticothérapie orale ($p=0.072$) ni avec la prise d'AINS ($p=0.352$). Par contre, la dose

Maintenance thérapeutique du MTX au cours de la polyarthrite rhumatoïde

moyenne initiale de corticothérapie reçue chez les patients ayant eu un arrêt du MTX était plus importante (11,2 mg/jour) par rapport au groupe des patients n'ayant jamais arrêté le MTX (9 mg/jour) et cette association était statistiquement significative ($p=0.009$).

Tableau IX: Analyse d'association entre les traitements associés au MTX et son arrêt

Arrêt du MTX	Oui	Non	P
Voie d'administration :			
- Intramusculaire	75,7%	18,8%	0.228
- Voie orale	4,6%	0.9%	
Dose initiale du MTX (mg/semaine)	17 ± 4.3	16,8 ± 4.7	<u>0.004</u>
Durée du traitement par MTX (ans)	3.5 ± 3.4	5.3 ± 3.12	0.733
Traitement de fond concomitant :			
- SLZ	14%	6,4%	<u>0.042</u>
- APS	1.7%	Aucun	0.414
Traitement symptomatique concomitant :			
- CTC	75%	17%	0.072
- AINS	34%	8%	0.352
Dose de moyenne CTC (mg/j)	11,2 ± 4,08	9 ± 3,1	<u>0,009</u>

2. Analyse multi variée :

En analyse multivariée avec régression logistique binaire, 4 facteurs sortaient statistiquement associés à l'arrêt du MTX au cours de la PR, une durée d'évolution longue de la PR, la sévérité de la PR, le délai diagnostic et la durée du traitement par MTX.

Ainsi les patients avec une durée d'évolution longue de la PR avaient 1,7 fois le risque d'arrêter le MTX et la sévérité de la PR augmentait de presque 5 fois le risque d'arrêt du MTX chez notre population.

Par ailleurs, un diagnostic précoce et une durée de prise du MTX plus importante sortaient comme facteurs protecteurs contre l'arrêt du MTX.

Tableau X: Les facteurs prédictifs d'arrêt du MTX chez notre population étudiée

Paramètres	Odd ratio (OR)	Intervalle de confiance (IC)	P
Durée d'évolution longue	1,74	1,4- 4,2	<u>0,001</u>
Sévérité	4,83	1,39- 16,76	<u>0,017</u>
Délai diagnostic	0,59	0.47- 0.97	<u>0,000</u>
Durée du traitement par MTX	0,96	0.94-0.97	<u>0,03</u>

DISCUSSION

La PR est une maladie inflammatoire chronique multifactorielle dont la fréquence de survenue est estimée à 0,5 à 1 % chez la population générale avec une prédominance féminine. Elle évolue par poussées entrecoupées des rémissions de durée variables et caractérisée par une inflammation chronique de la membrane synoviale aboutissant à une destruction ostéo-cartilagineuse. L'évolution naturelle de la PR se fait vers la déformation et l'érosion des articulations touchées responsable d'une impotence fonctionnelle plus ou moins marquée ce qui peut entraîner une altération de la qualité de vie et une diminution de l'espérance de vie des patients.

La PR étant une affection multifactorielle dont l'étiologie reste encore inconnue, plusieurs facteurs sont actuellement impliqués dans l'induction de la pathologie et/ou l'aggravation de son incidence. En effet, il existe une prédisposition génétique au déclenchement de la PR qui incrimine principalement le rôle des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité de type II et plus particulièrement la présence du locus HLA-DRB1. Des facteurs environnementaux et hormonaux sont également impliqués dans le déclenchement de la maladie notamment le stress, le tabac, les infections et bien d'autres. Avec la présence de manifestations systémiques extra-articulaires et d'auto-anticorps principalement le FR et les ACPA, la PR est classée également dans le cadre des maladies auto-immunes et connectivites dont le mécanisme immunologique fait intervenir à la fois l'immunité innée (récepteurs toll like, cytokines, complément) et l'immunité acquise (cellules présentant l'antigène, lymphocytes T et B) responsables d'une réaction inflammatoire intense touchant spécifiquement la synoviale qui constitue la lésion élémentaire responsable de la destruction articulaire.

Partant du constat que la PR résulte d'une activation importante du système immunitaire, il paraissait logique de se tourner ces dernières années vers des immunomodulateurs pour la contrôler. Ce qui a permis l'essor des immunothérapies qui a révolutionné la prise en charge de la PR. Malgré ces avancées majeures et l'arsenal thérapeutique disponible de nos jours, le méthotrexate, traitement initialement anti cancéreux et qui a rapidement démontré son efficacité dans la PR, demeure aujourd'hui et selon les recommandations de l'ensemble des sociétés savantes [2, 3, 4] le traitement de première intention de la PR même en association aux biothérapies. Son mécanisme d'action consiste à l'inhibition de la dihydrofolate-réductase (DHR) enzyme qui réduit l'acide folique en acide tétrahydrofolique (THF) élément essentiel pour la biosynthèse nucléotidique de bases puriques et pyrimidiques. L'inhibition de la DHR par le MTX altère la cascade enzymatique responsable de la synthèse d'acides nucléiques ce qui conduit à une inhibition de la réplication cellulaire. Par ailleurs le méthotrexate inhibe la 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide transformylase ce qui libère de l'adénosine doté d'une activité anti inflammatoire. Des études in vitro ont démontré que des concentrations micromolaires d'adénosine inhibaient l'adhérence des neutrophiles aux cellules endothéliales. Cette adhérence constitue une étape essentielle du processus d'extravasation leucocytaire impliqué dans l'inflammation.

A l'instar des autres traitements de fond de la PR, le MTX n'est pas dépourvu des effets indésirables, ainsi, il peut exposer les patients à des effets secondaires principalement l'intolérance digestive, la cytolyse hépatique, l'atteinte hématologique, pulmonaires ou cutanées. Bien que sa tolérance est réputée être bonne, la survenue d'événement indésirables représente le problème principale qui entrave le cours du traitement par MTX et par conséquent induit l'arrêt de ce dernier

chez un nombre non négligeable de patients atteints de PR.

Dans la littérature, l'évaluation de la tolérance du MTX à travers une analyse de son taux de maintenance thérapeutique et des différents facteurs prédictifs d'arrêt du MTX dans la polyarthrite rhumatoïde est peu abordée. A notre connaissance, à l'échelle nationale, notre étude est la troisième réalisée à fin d'évaluer le taux de maintenance thérapeutique du méthotrexate dans la vraie vie chez les patients atteints de PR, et la deuxième étude nationale dont l'objectif était d'identifier les éventuels facteurs prédictifs d'arrêt de ce traitement.

Notre expérience a objectivé une bonne maintenance thérapeutique du MTX au cours de la PR avec un taux qui était de 85,4% à un an, 67% à 2 ans, 56.5% à 3 ans et 35% à 5 ans. Ce taux reste similaire aux résultats des séries précédemment publiées sur le plan internationale [7, 8, 9, 10, 11] et maghrébin [12, 13, 14] y compris deux études marocaines, la première réalisée par l'équipe de l'Hôpital El Ayachi à rabat [15] incluant 100 patients atteints de PR sur une période de 20 ans ayant rapporté un taux de maintenance de 76% à un an, 63% à 2 ans et 45% à 5ans ; et la deuxième faite par l'équipe du service de rhumatologie du CHU Med V à Marrakech [16] auprès de 85 patients atteints de PR, sur une période de 8 ans, qui ont également signalé des taux de maintien du MTX très satisfaisants de l'ordre de 73% à un an, 59% à 2 ans et 39% à 5 ans (Tableau XI).

Malgré l'existence de différence entre les populations étudiées, les voies et les doses de l'administration du MTX, la variété des périodes de suivi et le type de chaque étude, le taux de maintenance du MTX reste élevé chez notre population marocaine et également dans l'ensemble des populations étudiées. Ceci ne pourrait suggérer qu'une meilleure réponse clinique et une meilleure tolérance du MTX. Bien qu'une diminution du taux de maintien du MTX ait été constatée dans le temps,

Maintenance thérapeutique du MTX au cours de la polyarthrite rhumatoïde

cette maintenance reste de loin supérieure aux autres traitements de fond classiques de la PR. En effet, le taux de maintenance des autres traitements de fond classiques reste décevant selon la littérature, ne dépassant même pas 20% à 2 ans et 8% à 5 ans [17].

Tableau XI: Taux de maintenance thérapeutique du MTX observé dans notre étude et les autres séries de la littérature

Taux de maintenance thérapeutique	Patients	1 an	2ans	3ans	5ans
Alarcon et al (1985) [7]	152	72%	65%	55%	50%
Pincus et al (1991) [9]	-	80%	72%	66%	63%
Dougados et al (1991) [10]	-	79%	61%	-	-
Sany et al (1991) [8]	191	73%	65%	61%	46%
Tahiri et al. (2006) [15]	100	76%	63%	-	45%
Bendriss et al. (2012) [16]	85	73%	59%	-	37%
Slouma et al. (2014) [14]	75	82,5%	75%	47,5%	32%
Bencharif et al. (2014) [13]	211	86%	-	-	-
Baccouche et al. (2017) [12]	100	87%	80%	-	-
Notre série (2018)	239	85 ,4%	67%	56,5%	35%

La survenue d'effets secondaires au cours du traitement de la PR par le MTX est certainement le facteur limitant majeur de sa maintenance thérapeutique [18, 19, 20]. A l'instar des séries publiées [12, 13, 14, 15, 16, 21, 22], la raison principale d'interruption du MTX chez nos patients était la survenue d'effets secondaires chez 43% des patients, représentés majoritairement par l'intolérance digestive dans 23 % des cas et l'hépatotoxicité dans 12 % des cas, rarement pour une toxicité hématologique ou une atteinte respiratoire. Malgré que Wegrzyn et al a rapporté la supériorité de la voie d'administration intramusculaire du MTX en termes d'efficacité et de tolérance gastro intestinale par rapport à la voie orale [23], l'intolérance digestive avait motivé l'arrêt du traitement de façon transitoire ou définitive chez la plupart de nos patients. Ce qui peut incriminer bien d'autres intervenants dans l'intolérance du MTX indépendamment de la voie d'administration.

En se comparant avec les données de la littérature où la fréquence de survenue des effets secondaires varie de 29,3% à 95,3% [20, 24, 25, 26], notre pourcentage reste intermédiaire mais demeure élevé. En tenant compte de l'âge relativement avancé de notre population, de l'ancienneté de la PR et de la dose initiale élevée prescrite du MTX, cette fréquence de survenue d'effets secondaires dans notre série pourrait être justifiée. D'où l'intérêt d'adhérer aux dernières recommandations de la société française de rhumatologie qui suggèrent, pour une meilleure tolérance du MTX, une administration à une dose initiale minimale de 10mg/semaine avec une augmentation progressive dans l'objectif d'atteindre une posologie optimale de 30mg/semaine en 4 à 8 semaines [2] et qui insistent également sur l'intérêt d'une supplémentation en acide folique d'au moins 10mg/semaine au cours du traitement par MTX.

Contrairement aux autres traitements de fond classiques de la PR où l'inefficacité joue un rôle majeur dans l'interruption thérapeutique [28], le pourcentage d'arrêt du MTX pour inefficacité dans la littérature varie entre 2 et 17,2% [7, 14, 12, 25, 27]. Ceci est concordant avec nos résultats où le MTX n'a été arrêté pour inefficacité que chez 4% des patients et également avec les pourcentages rapportés par la série de Tahiri et al (6%) [15] et celle de Bendriss et al (4,7%) [16]. Ainsi, la multiplicité des incidents susceptibles d'émailler le cours du traitement par le MTX en rhumatologie, doit inciter à une vigilance optimale certes, mais ne doit pas faire perdre de vue les bénéfices potentiels de ce traitement.

En revanche, l'interruption du traitement par MTX était indépendante de l'efficacité ou des effets secondaires chez presque la moitié de nos patients ayant eu un arrêt du MTX, ce qui rejoint les résultats des deux études marocaines et ceci peut être rattaché au faible niveau socio-économique et le nombre limité de patients adhérents à un système de sécurité sociale d'une part, et l'analphabétisme ainsi que le faible niveau d'instruction des patients d'autre part. Ceci nous amène à souligner l'importance du premier principe des recommandations des sociétés savantes dans la prise en charge de la PR, qui commence tout d'abord par l'étape information et éducation du patient [2, 3, 4]. Ainsi, la PR étant une maladie chronique, sa prise en charge nécessite une concertation entre le rhumatologue et le patient dans le cadre d'une décision médicale partagée qui constitue un véritable socle de l'alliance thérapeutique au cours de cette pathologie chronique.

Les auteurs ayant tenté de déterminer les facteurs prédictifs associés à l'arrêt du MTX sont peu nombreux et leurs résultats se sont montrés contradictoires. Dans notre travail, plusieurs facteurs semblent influencer le maintien du traitement par MTX mais l'analyse multivariée avec régression logistique n'avait retenu que 4

facteurs prédictif d'arrêt du MTX chez notre population étudiée : la durée d'évolution longue de la PR, la sévérité de la maladie, le délai diagnostique et la durée du traitement par MTX.

Pour Bencharif [13], le sexe féminin et le caractère érosif de la PR sortaient comme facteur prédictif à l'arrêt du MTX. Cette prédisposition n'a pas été dégagée dans notre série ainsi que pour les autres séries publiées malgré la prédominance féminine et le caractère érosif de la PR constatés chez nos patients sans qu'il y ait une association statistiquement significative.

Nous avons par contre retenue dans notre analyse, la longue durée d'évolution de la PR comme facteurs prédictif d'arrêt du MTX. Ainsi, les patients avec une durée d'évolution longue de la PR avaient 1,7 fois le risque d'arrêter le MTX et ceci peut être expliqué par l'ancienneté de la PR dans notre population avec une moyenne de 11 ± 6.5 ans par rapport à $9,5 \pm 8,7$ ans et $7,9 \pm 7$ ans successivement dans la série marocaine de Tahiri et al [15] et algérienne [13]. D'une autre part, un diagnostic précoce de la PR est ressorti, dans notre série, comme facteur protecteur contre l'arrêt du MTX. D'ailleurs, les différentes recommandation publiées ne cesse d'insister sur l'intérêt d'un diagnostic précoce dans le but de démarrer un traitement de fond le plus précocement possible idéalement au cours des trois premiers mois d'évolution de la maladie qui constitue une « fenêtre d'opportunité thérapeutique » au cours de laquelle, un meilleur pronostic clinique et radiographique pourrait être garanti [29,30].

Par ailleurs, l'âge avancé qui est un facteur classique de mauvaise tolérance du MTX dans la PR [21, 31], n'a pas été ressorti comme facteur prédictif à l'arrêt du MTX dans notre série et bien dans les différentes séries malgré la moyenne d'âge élevée chez nos patient (53 ± 12 ans). Ce point témoigne d'une bonne tolérance du

MTX et corrobore les données publiées suggérant que les sujets âgés n'étaient pas une contre-indication à l'utilisation du MTX.

Pour Alarcon [7], la sévérité de la PR revêt une signification péjorative sur le taux de maintien thérapeutique du MTX. Cette prédisposition a été également retrouvée dans notre étude où la sévérité de la PR augmentait de presque 5 fois le risque d'arrêt du MTX chez notre population. Malgré ces résultats constatés, dans notre contexte, la sévérité de la PR ne doit pas écarter le MTX en tant que traitement de fond de première intention au cours de la PR, mais plutôt justifie la nécessité d'un suivi rapproché des patients tous les 1 à 3 mois en respectant les deux grands principes de la prise en charge de la PR, le « treat to target » et le « tight control » pour pouvoir atteindre rapidement l'objectif thérapeutique ou bien détecter le plus tôt possible les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants au MTX. Ainsi l'absence d'une amélioration suffisante à 3 mois ou si l'objectif thérapeutique n'a pas été atteint à 6 mois, une optimisation du traitement s'impose selon les recommandations de la société française de rhumatologie éditées en 2018 [2].

Contrairement aux résultats de la série de Tahiri et al [15], et Fürst et al [18] qui ont rapporté une association entre le taux de globules blancs et celui de la créatininémie et l'arrêt du MTX sans en donner une explication, aucun paramètre biologique ne sortait comme facteur prédictif d'arrêt du MTX chez notre population.

Nous n'avons pas constaté de différence significative pour les voies d'administrations intramusculaire et orale du MTX, ce qui est en accord avec les résultats de la littérature. Ceci peut être lié dans notre série au faible pourcentage des patients qui recevaient le MTX par voie orale et aussi à un éventuel mécanisme de toxicité du MTX indépendant de la voie d'administration.

En outre, dans notre analyse, les sujets ayant pris le MTX pour des durées plus

importantes avaient moins de risque d'arrêter le traitement, ce qui n'a pas été rapporté par les autres séries. Et ceci peut être justifier en partie par le délai d'apparition des effets secondaires, cause principale d'arrêt, qui surviennent en général précocement durant la première année de traitement selon une série américaine faite auprès de 551 rhumatologues [32], par conséquent, les patients qui n'ont pas eu d'effets secondaire au cours de la première année du traitement auront moins de risque de les développer plus tardivement et donc moins de risque d'arrêter le MTX .

Tableau XII : Les facteurs prédictifs d'arrêt du MTX retrouvés dans notre étude et les autres séries de la littérature

Série	Nombre de patients	Facteurs prédictifs d'arrêt du MTX
Alarcon et al (1989)	152	- Sévérité de la PR
Fürst et al (1990)	45	- GB < 5 000 elts/mm ³ - Créatinémie élevée
Tahiri et al. (2006)	100	- GB > 9000 elts/mm ³ - Créatinémie > 72 µmol/L
Bencharif et al. (2014)	211	- Sexe féminin - Présence d'érosion - Dose initiale élevée du MTX
Notre série (2018)	239	- Longue durée d'évolution - Sévérité de la PR - Délai diagnostic - Durée du traitement par MTX

CONCLUSION

Le méthotrexate représente depuis longtemps le traitement de première intention de la PR du fait de son efficacité et un rapport bénéfice risque avantageux. A la lumière de notre étude, la maintenance thérapeutique du MTX chez notre population marocaine est bonne et reste comparable aux autres séries de la littérature.

Bien que les causes d'arrêt du MTX sont diverses et représentées principalement par la survenue d'un effet secondaire et rarement pour inefficacité. Le MTX était arrêté indépendamment de l'efficacité ou des effets indésirables en particulier par manque d'information et d'instruction chez presque la moitié des patients selon nos résultats et ceux de différentes séries publiées. Ces données nous paraissent être de nature à rassurer le prescripteur marocain, encore trop souvent réticent à la prescription du méthotrexate, vis-à-vis de son profil toxique qui reste acceptable tout en mettant le point sur l'intérêt de l'étape information/éducation du patient et d'une décision thérapeutique partagée entre le rhumatologue et son patient averti des avantages et des inconvénients du traitement. D'ailleurs, la prise en charge de la PR évolue dans le sens d'améliorer la relation du patient avec sa maladie et l'équipe soignante à fin d'obtenir une meilleure observance thérapeutique.

À l'heure où se développent les traitements biologiques, difficilement accessibles à nos patients en raison de leur coût, l'efficacité et la sécurité du méthotrexate alliées à son coût, sont des arguments qui plaident largement en faveur d'un renforcement de sa prescription chez les patients marocains atteints de PR.

RESUME

Introduction :

Le méthotrexate (MTX) constitue le traitement de fond de première intention de la polyarthrite rhumatoïde (PR) dont la tolérance est réputée être bonne. La maintenance thérapeutique et la tolérance du MTX ont été peu abordées. L'objectif de notre étude était de déterminer le taux de maintenance thérapeutique et de préciser les différents motifs et les facteurs prédictifs d'arrêt de ce traitement au cours de la PR.

Patients et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective mono centrique menée au service de rhumatologie au CHU Hassan II de Fès incluant les patients suivis pour PR mises sous MTX durant la période s'étalant du mois de Décembre 2010 à Janvier 2018. L'événement d'intérêt était la survenue de l'arrêt du MTX. Le taux de maintenance thérapeutique à 1, 2, 3 et à 5 ans a été calculé. Les différents motifs et facteurs prédictifs d'arrêt ont été identifiés.

Résultats :

Nous avons inclus 239 patients dont 87% étaient des femmes. L'âge moyen de début de la PR était de 42 ± 12 ans, la durée moyenne d'évolution de la PR au début du traitement par MTX était de 5 ± 4 ans. Le MTX était instauré en première intention dans 89% des cas. La voie d'administration était intramusculaire dans 94% des cas. La posologie initiale du MTX était en moyenne de 17 ± 4.4 mg/semaine. La médiane de la durée du traitement était de $5 \pm 4,7$ ans. Le taux de maintenance thérapeutique était de: 85,4% à un an, 67% à 2 ans, 56.5% à 3 ans et 35% à 5 ans. Le MTX a été arrêté pour intolérance digestive dans 23.4% des cas, pour atteinte hépatique dans 11% des cas, pour inefficacité dans 3.8% des cas et pour événement indépendant du traitement dans 15.5 % des cas principalement pour des difficultés financières.

L'analyse bi variée avait retrouvé comme facteurs associés à l'arrêt du MTX : un âge de début tardive de la PR ($p = 0,008$), une durée d'évolution longue ($p=0.05$), une PR sévère ($p=0,02$), un traitement concomitant par la salazopyrine ($p=0.04$), la dose de corticothérapie ($p= 0.002$) ainsi que la dose élevée d'initiation du MTX ($p= 0,004$).

L'analyse multivariée avec régression logistique binaire n'avait retenu qu'une durée d'évolution longue de la PR (OR=1.74) [IC:1.4-2.2] et la sévérité de la maladie (OR=4.83) [IC:1.39-16.76] comme facteurs prédictifs d'arrêt. Par ailleurs, les patients diagnostiqués précocement (OR=0.59)[IC:0,47-0,97] et ceux ayant pris le MTX pour une durée plus importante (OR=0.96) [IC:0.94-0.97] avait moins de risque d'arrêter le traitement.

Conclusion :

Selon notre étude, la maintenance thérapeutique du MTX est bonne et reste comparable aux autres séries de la littérature. Ce qui plaide en faveur d'un renforcement de sa prescription chez les patients atteints de PR

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Symmons DP, Jones MA, Scott DL, et al. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol* 1998;25:1 072–7.
- [2]. Daien C, et al. Update of French society for rheumatology recommendations for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.10.002>.
- [3]. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76:960–77.
- [4]. Niamane R, Bahiri R, El Bouchti I, Harzy T, Hmamouchi I, Ichchou L et al. Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde : mise à jour du référentiel de 2011. *Rev Mar Rhum* 2014 ;30 : 3–13.
- [5]. Pincus T, Gibson K A, Isabel C. Update on Methotrexate as the Anchor Drug for Rheumatoid Arthritis. *Bull Hosp Jt Dis*. 2013; 71(Suppl. 1): S9– 19.
- [6]. Weinblatt ME, Boston MD, Massachusetts. Methotrexate in Rheumatoid Arthritis: a quarter century of development. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2013; 124:16–25.
- [7]. Alarcon GS, Tracy J.C, Blackburn W.D. Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1989, 32 : 671–676.
- [8]. Sany J, Anaya JM, Lussiez V, Couret M, Bernard C, Daures JP. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate: a prospective open longterm study of 191 cases. *J Rheumatol*. 1991; 18 (9):1323–27.

- [9]. Pincus T et al. Nouvelles études sur les effets à long terme du méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rhumathérapie* 1991,2 :11.
- [10]. Dougados M, Siney H, Amor B. Le méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde: appréciation de son utilité par l'analyse du taux de maintenance thérapeutique. Abstract, Journées Provinciales de la Société Française de Rhumatologie- Ilmoges, Juin 1990 - Livre des Résumés: 15.
- [11]. Pavelka K, Forejtova S, Pavelkova A, Zvarova J, Rovensky J, Tuchynova A. Analysis of the reasons for DMARD therapy discontinuation in patients with Rheumatoid Arthritis in the Czech and Slovak republics. *Clin Rheumatol* 2002 ; 21 : 220-36.
- [12]. Baccouche K, Fathallah N, Belghali S, Amri D, Elamri N, Brahim K. Etude rétrospective de l'efficacité à long terme, la tolérance et le maintien thérapeutique du Méthotrexate en monothérapie au cours de la polyarthrite rhumatoïde. *Annales des sciences de la santé* 2017. N 15, vol.1 :1-10.
- [13]. Bencharif I, Slimani S. Méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde. Maintien thérapeutique et tolérance dans la vraie vie chez les algériens : étude bicentrique. *Rev Rhum* 2014 ; 81S : A138-A139.
- [14]. Slouma M, Saidane O, Mahmoud I, Tekaya R, Sahli H, Abdelmoula L. Motifs d'arrêt du méthotrexate au cours de la polyarthrite rhumatoïde : étude d'une série tunisienne. *Rev Rhum* 2014 ; 81S : A152.
- [15]. Tahiri L, Allali F, Jroundi I, Abouqal R, Hajjaj-Hassouni N. Taux de maintenance thérapeutique : à propos du méthotrexate au cours de la polyarthrite rhumatoïde traitée au Maroc. *Cahiers Santé* 2006. N 3, vol 16 :167-172.
- [16]. Bendriss N, Elmangad FZ, Aouial M, Rekkab I, Boujemaoui A, Belkhou A.

Taux de maintenance thérapeutique de méthotrexate au cours de la polyarthrite rhumatoïde. 25^{ème} congrès de la société française de rhumatologie 2012.

- [17] Dougados M, Nguyen M, Duchenne L, Benjelloun M, Amor B. Appréciation de l'utilité des traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde par l'analyse du taux de maintenance thérapeutique. *Rev Rhum* 1989 ; 56 : 89–92.
- [18]. Fürst DE, Erikson N, Clute L, Koehnke R, Burmeister LF, Kohler JA. Adverse experience with Methotrexate during 176 weeks of a longterm prospective trial in patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 1990 ; 17 : 1658–735.
- [19]. Salaffi, Carotti M, Sartini A, Cervini C. A prospective study of the longterm efficacy and toxicity of low – dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1995; 13(1): 23–8.
- [20]. Hobl EL, Mader R M, Jilma B, Duhm B, Mustak M, Bröll H et al. A Randomized, Double–Blind, Parallel, Single–Site Pilot Trial to Compare Two Different Starting Doses of Methotrexate in Methotrexate–Naïve Adult Patients with Rheumatoid Arthritis. *Clin Ther*. 2012; 34 (5):1195–203.
- [21]. Wluka A, Buchbinder R, Mylvaganam A, *et al*. Longterm Methotrexate use in Rheumatoid Arthritis : 12 year follow up of 460 patients treated in community practice. *J Rheumatol* 2000 ; 27 : 1864–71.
- [22]. Rau R, Schleusser B, Herborn G, Karger T. Longterm treatment of destructive Rheumatoid Arthritis with Méthotrexate. *J Rheumatol* 1997 ; 24 : 1881–9
- [23]. Wegrzyn J, Adeleine P, Miossec P. Better efficacy of methotrexate given by intramuscular injection than orally in patients with rheumatoid arthritis. *Ann*

Rheum Dis 2004 ; 63 : 1232–4.

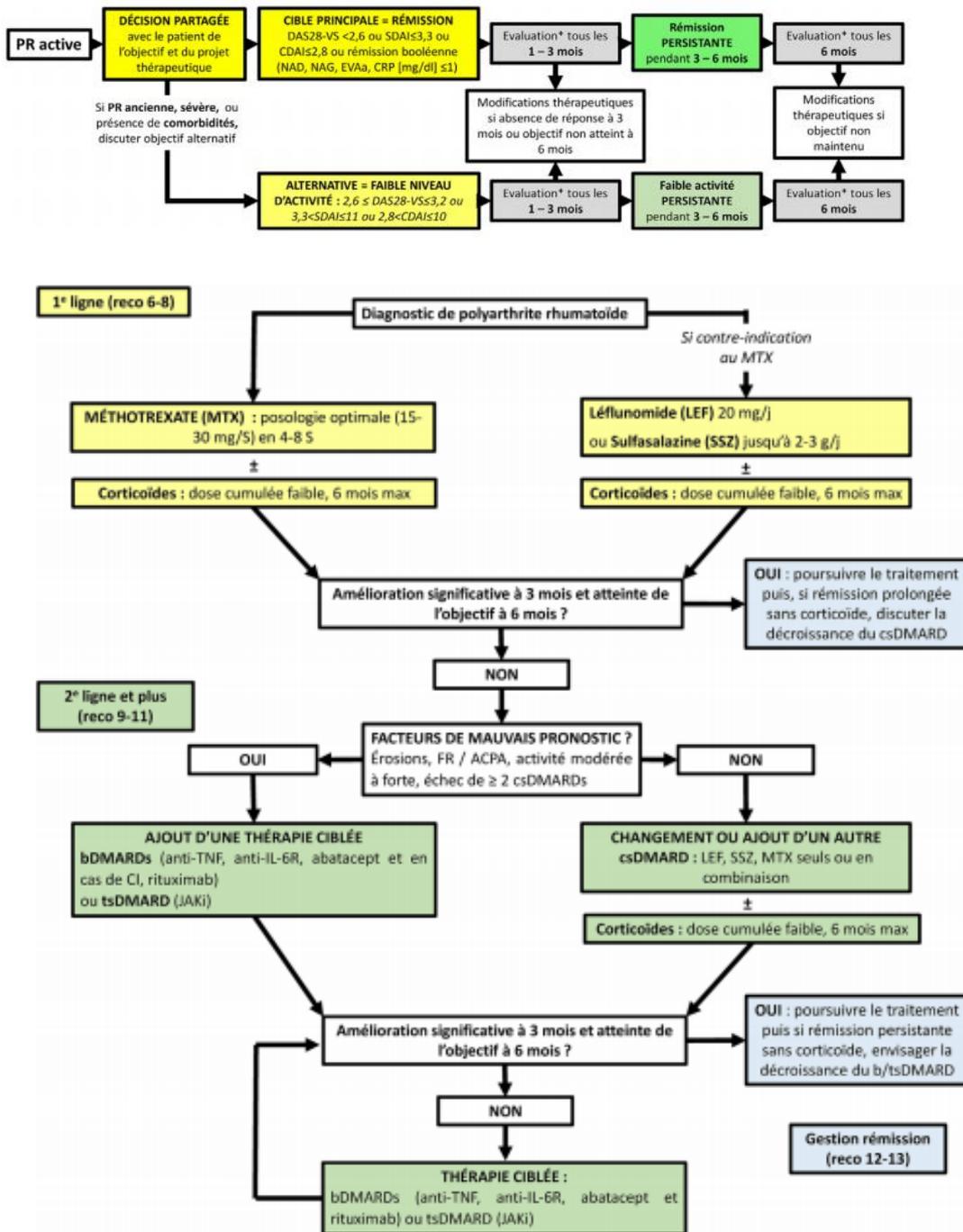
- [24]. Ferraccioli GF, Gremese E, Tomietto P, Favret G, Damato R, Di Poi E. Analysis of improvements, full responses, remission and toxicity in rheumatoid patients treated with stepup combination therapy (methotrexate, cyclosporine A, sulphasalazine) or monotherapy for three years. *Rheumatology*. 2002; 41(8): 892–8.
- [25]. Barrera P, Van der Maas A, Van Ede AE, Kiemeny B.A.L.M, Laan R.F.J.M, Van de Putte LBA et al. Drug survival, efficacy and toxicity of monotherapy with a fully human antitumor necrosis factor- α antibody compared with Methotrexate in longstanding Rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2002; 41:430–39.
- [26]. El-Zorkany B K, Gamal S M , ElMofty S A. Frequency and causes of discontinuation of methotrexate in a cohort of Egyptian patients. *The Egypt rheumatologist*. 2013; 35 (2): 53–57. Disponible à l'URL : <http://www.dx.doi.org/10.1016/j.ejr.2013.01.003>
- [27]. McWilliams DF, Kiely PDW, Young A, Walsh D A. Baseline factors predicting change from the initial DMARD treatment during the first 2 years of rheumatoid arthritis: experience in the ERAN inception cohort. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013; 14: 153. doi: 10.1186/1471 – 2474-14-153.
- [28]. Pincus T, Marcum SB, Callahan LF. Long term drug therapy for rheumatoid arthritis in seven rheumatology private practices: II. Second line drugs and prednisone. *J Rheumatol* 1992 ; 19 : 1885–94.
- [29] Daien CI, Hua C, Combe B, et al. Non-pharmacological and pharmacological interventions in patients with early arthritis: a systematic literature review informing the 2016 update of EULAR recommendations for the management

of early arthritis. RMD Open 2017;3:e000404.

- [30] Van Nies JA, Tsonaka R, Gaujoux-Viala C, et al. Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: does a window of opportunity exist? Results on the Leiden early arthritis clinic and ESPOIR cohorts. Ann Rheum Dis 2015;74:806-12.
- [31]. Rau R, Herborn G. Benefit and risk of methotrexate treatment in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2004; 22 (Suppl. 35):83-94.
- [32]. Cush JJ, Kavanaugh AF, Lipsky PE, Arthritis Care Algorithm Steering Committee. 1995 national survey of US rheumatologists : beliefs and practices regarding therapy, referrals, managed care, guidelines and algorithms [abstract]. Arthritis Rheum 1996 ; 39(Suppl 9) :S16.

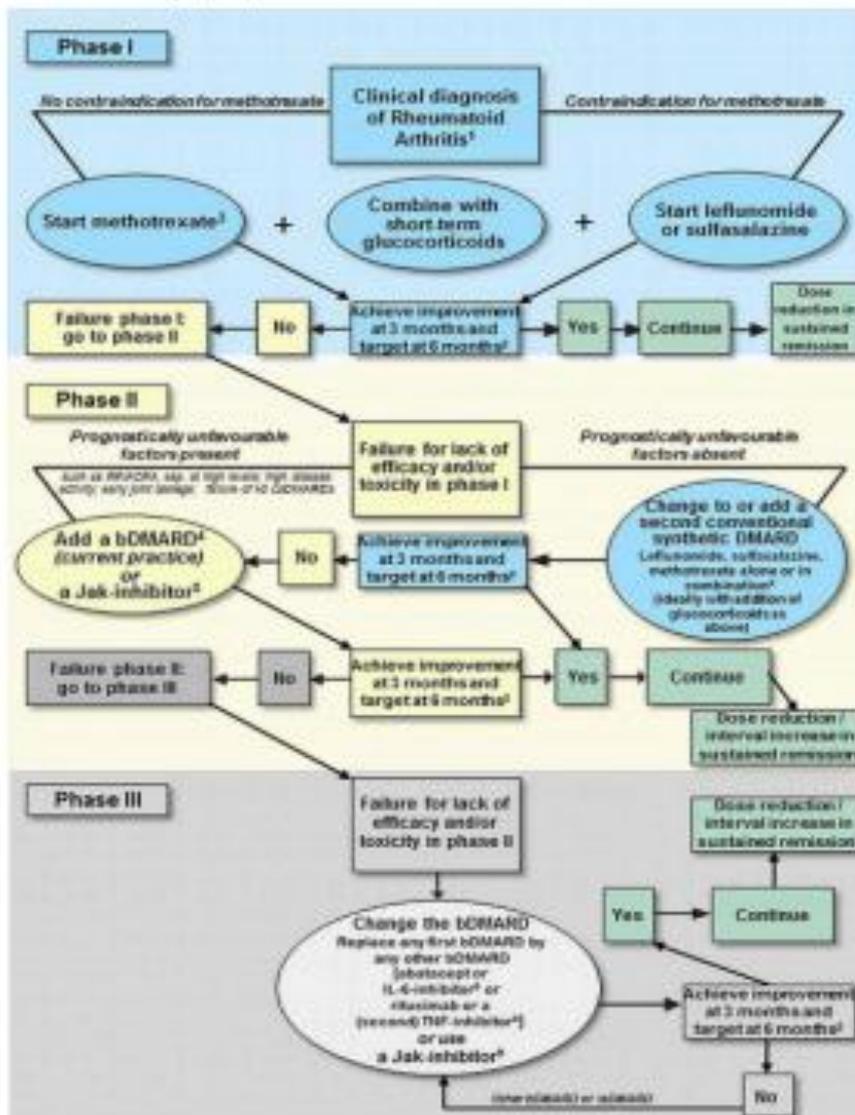
ANNEXES

ANNEXE 1



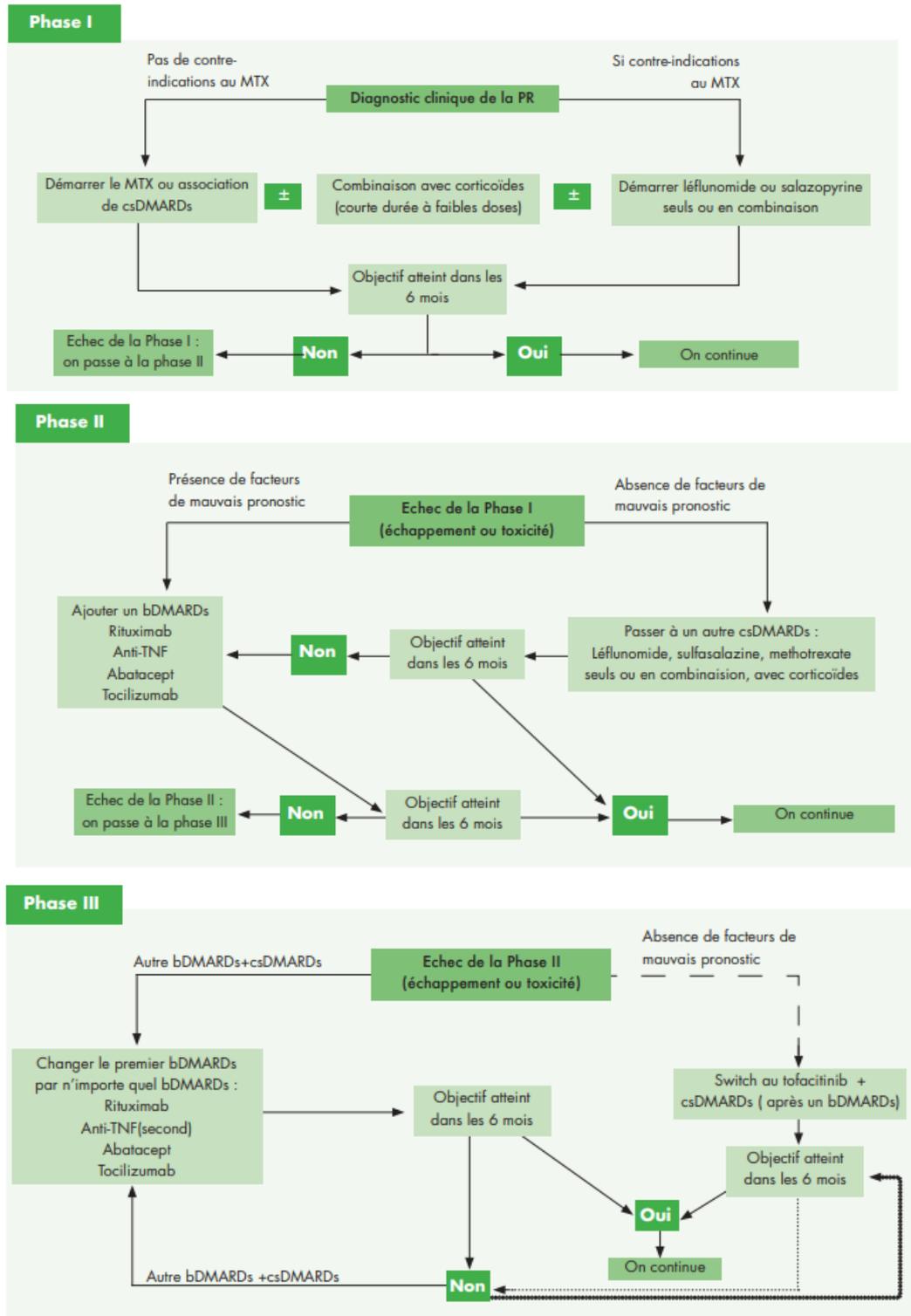
Objectifs du traitement et la stratégie de prise en charge médicamenteuse de la PR selon les recommandations de la société française de rhumatologie actualisées en 2018 [2]

ANNEXE 2



Recommandations EULAR pour la prise en charge de la PR actualisées en 2016 [3]

ANNEXE 3



Algorithme résumant les recommandations 2014 de la SMR pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde [4]

ANNEXE 4

Population cible : patients avec	Score
<ul style="list-style-type: none"> - au moins 1 articulation atteinte de synovite clinique (tuméfaction) - avec une synovite qui n'est pas expliquée par une autre maladie 	
A. Atteinte articulaire (articulation sensible/tuméfiée)	
• 1 grande articulation	0
• 2-10 grandes articulations	1
• 1-3 petite(s) articulation(s)	2
• 4-10 petites articulations	3
• > 10 articulations (au moins 1 petite)	4
B. Sérologie	
• Facteur rhumatoïde (FR)/anticorps anti-peptides citrullinés cycliques (anti-CCP) négatifs	0
• FR/anti-CCP faiblement positif	2
• FR/anti-CCP fortement positif	3
C. Réactif de phase aiguë	
• CRP et vitesse de sédimentation dans la norme	0
• CRP/vitesse de sédimentation élevée(s)	1
D. Durée des symptômes	
• < 6 semaines	0
• > 6 semaines	1
<p>Polyarthrite rhumatoïde définie: score \geq 6/10.</p> <p>Grosses articulations: épaules, coudes, hanches, genoux, chevilles.</p> <p>Petites articulations: articulations métacarpo-phalangiennes, interphalangiennes proximales, métatarso-phalangiennes II à V, interphalangiennes du pouce, poignets.</p>	

Critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde de l'ACR/EULAR 2010

ANNEXE 5

Nombre d'articulations douloureuses (28TJC)	0 à 28
Nombre d'articulations tuméfiées (28SJC)	0 à 28
Paramètres inflammatoires	Vitesse de sédimentation (VS) en mm/h ou CRP en mg/dl
Evaluation globale par le patient de l'activité de sa maladie (PtGA)	0 à 10

Articulations à évaluer : épaules, coudes, poignets, métacarpo-phalangiennes (MCP), interphalangiennes proximales (IPP), genoux.

Activité de la polyarthrite rhumatoïde selon score DAS28 :

- Selon VS : $0,56\sqrt{(28TJC)} + 0,28\sqrt{(28SJC)} + 0,70 \ln(VS) + 0,014 \text{ PtGA}$
- Selon CRP : $0,56\sqrt{(28TJC)} + 0,28\sqrt{(28SJC)} + 0,36 \ln(CRP+1) + 0,014 \text{ PtGA} + 0,96$

Calculateur en ligne : www.das-score.nl

< 2,6 : rémission
≥ 2,6 – < 3,2 : faible activité
≥ 3,2 – ≤ 5,1 : activité modérée
> 5,1 : activité haute/sévère

Disease Activity Score 28 (DAS 28)