



*Université Lille 2  
Droit et Santé*

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Evaluation du maintien thérapeutique des principaux traitements de  
fond conventionnels utilisés dans le rhumatisme psoriasique,  
et analyse de leurs causes d'arrêts.**

Présentée et soutenue publiquement le 24 Juin 2014 à 16 heures

Au Pôle Formation

**Par Capucine ELOY**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur René-Marc FLIPO**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Emmanuel DELAPORTE**

**Monsieur le Professeur Bernard CORTET**

**Monsieur le Professeur Vincent GOEB**

**Directeur de Thèse :**

**Madame le Docteur Anne-Sophie SOUBRIER**

---

## **Avertissement**

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

## Liste des abréviations

RP	rhumatisme psoriasique
CASPAR	classification criteria for psoriatic arthritis
ASAS	Assessment of Spondyloarthritis International Society
CCP	peptide cyclique citrulliné
AAN	anticorps anti-nucléaire
FR	facteur rhumatoïde
TNF	tumor necrosis factor
DMARD	disease-modifying antirheumatic drug
EULAR	European League Against Rheumatism
SFR	Société Française de Rhumatologie
AINS	anti-inflammatoires non stéroïdiens
MTX	méthotrexate
LEF	léflunomide
SSZ	sulfasalazine
ADN	acide désoxyribonucléique
ARN	acide ribonucléique
PsARC	Psoriatic arthritis responder criteria
ACR	American College of Rheumatology
DAS 28	disease activity score 28
NAD	nombre d'articulations douloureuses
NAG	nombre d'articulations gonflées
EVA	échelle visuelle analogique
VS	vitesse de sédimentation
CRP	protéine C réactive
AMM	autorisation de mise sur le marché
DRESS	drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

## Table des matières

Résumé.....	1
Introduction.....	3
I. Epidémiologie.....	3
II. Manifestations cliniques et biologiques.....	3
.A Manifestations articulaires.....	3
.B Manifestations dermatologiques.....	4
.C Atteintes extra-articulaires.....	4
.D Anomalies biologiques.....	5
III. Critères de classification.....	5
IV. Evolution et pronostic du rhumatisme psoriasique.....	5
V. Prise en charge.....	6
.A Généralités.....	6
.B Traitements anti-TNF $\alpha$ .....	7
.C Traitements de fond conventionnels (DMARDs).....	8
.1 Méthotrexate.....	8
.2 Sulfasalazine.....	9
.3 Léflunomide.....	9
VI. Objectif de l'étude.....	10
Matériels et méthodes.....	11
I. Schéma de l'étude et sélection des patients.....	11
II. Données recueillies.....	12
.A Caractéristiques des patients et du RP.....	12
.B Maintien thérapeutique.....	12
.C Principales causes d'arrêt de traitement.....	13
.D Recherche de facteurs associés au maintien thérapeutique.....	13
III. Analyses statistiques.....	14
Résultats.....	15
I. Description de la cohorte.....	15
.A Sélection des patients.....	15
.B Description de la cohorte.....	15
.C Caractéristiques des patients selon le DMARD reçu.....	17
II. Description des séquences thérapeutiques.....	19
.A Description des prescriptions.....	19
.B Analyse des prescriptions selon la ligne de traitement.....	20
.C Analyse des traitements prescrits à partir de septembre 1999.....	21
.D Analyse des traitements prescrits à partir de janvier 2003.....	21
.E Taux de recours à un deuxième et troisième DMARD.....	21
III. Etude du maintien thérapeutique du MTX, du LEF et de la SSZ.....	22
.A Analyse du maintien thérapeutique du MTX, du LEF et de la SSZ.....	22
.B Analyse du maintien thérapeutique du MTX et de la SSZ avant et après 1999.....	24
.C Comparaison du maintien thérapeutique des DMARDs après 1999.....	25
.D Analyse et comparaison du maintien thérapeutique des DMARDs débutés à partir	

de 2003.....	27
E. Analyse du maintien des DMARDs selon la ligne de traitement.....	28
.IV. Analyse des différentes causes d'arrêt de traitement.....	30
.A Description des principales causes d'arrêt de traitement.....	30
.B Causes plus rares d'arrêt de traitement.....	31
.C Principaux événements indésirables à l'origine d'arrêts de traitements.....	32
.D Analyse des délais avant arrêt de traitement pour échec primaire, échappement ou intolérance.....	34
.E Recherche de facteurs influençant le maintien thérapeutique.....	35
Discussion.....	36
.I. Principaux résultats.....	36
.A Analyse de la population étudiée.....	36
.B Analyses des prescriptions de MTX, LEF et SSZ.....	36
.C Maintien thérapeutique du MTX.....	37
.1 Maintien du MTX avant 1999.....	38
.2 Maintien du MTX à partir de 1999.....	39
.D Maintien thérapeutique du LEF.....	40
.E Maintien de la SSZ.....	40
.F Comparaison du maintien thérapeutique du MTX, du LEF et de la SSZ, et analyse des causes d'arrêt.....	42
.G Analyse des principales causes d'arrêt.....	43
.II. Limites de l'étude.....	45
.III. Conclusion.....	46
Références bibliographiques.....	47

## RÉSUMÉ

**Contexte:** Bien que largement prescrits en pratique quotidienne, peu de données démontrant l'efficacité et la tolérance des principaux DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs) utilisés dans le rhumatisme psoriasique (RP) sont disponibles. Notre objectif était d'évaluer le maintien thérapeutique du méthotrexate (MTX), du léflunomide (LEF) et de la sulfasalazine (SSZ) dans le RP périphérique oligo/polyarticulaire, et d'analyser leurs principales causes d'arrêt.

**Méthodes:** étude rétrospective incluant les patients suivis pour un RP périphérique au centre hospitalier de Lille entre 2001 et 2014, et ayant bénéficié de MTX, LEF, ou SSZ. Les courbes de maintien thérapeutique ont été établies par la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test du log-rank. Les différents motifs d'arrêt de traitement ont été analysés.

**Résultats:** 190 patients ont été inclus, permettant l'analyse de 332 prescriptions de DMARDs: 144 de MTX, 89 de LEF, 99 de SSZ. Les durées médianes de maintien étaient de 14 mois pour le MTX, 9 mois pour le LEF, 10 mois pour la SSZ. Les taux de maintien du MTX et de la SSZ diminuaient significativement lorsqu'ils étaient prescrits à partir de 2003, date d'autorisation de mise sur le marché (AMM) du premier anti-TNF $\alpha$  disponible dans le RP ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,002$ ). Dans notre cohorte, le maintien du MTX était supérieur à celui du LEF et de la SSZ ( $p = 0,018$ ). Cette différence n'était pas retrouvée lorsque l'analyse était réalisée dans le sous-groupe de traitements débutés à partir de 2003 ( $p = 0,458$ ). Lorsqu'ils étaient prescrits en première ligne, le MTX et le LEF avaient un taux de maintien similaire ( $p = 0,084$ ). Le MTX était principalement interrompu pour intolérance, la SSZ et le LEF pour échappement. Les fréquences d'arrêt pour échec primaire, échappement ou intolérance étaient similaires pour les trois DMARDs ( $p = 0,4918$ ,  $p = 0,419$ ,  $p = 0,1087$ ). Les arrêts de traitement pour échappement survenaient plus tardivement sous MTX que sous LEF et SSZ ( $p = 0,004$ ). Pour chaque DMARD, le profil de tolérance était superposable aux données de la littérature.

**Conclusion:** Le maintien thérapeutique du MTX était meilleur que celui du LEF et de la SSZ. Néanmoins, cette différence n'a pas été retrouvée en comparant les traitements instaurés à partir de 2003, date d'AMM du premier anti-TNF $\alpha$  disponible pour le traitement du RP. Lorsqu'ils étaient prescrits en première ligne, le MTX et le LEF avaient un maintien thérapeutique similaire.

## INTRODUCTION

Le rhumatisme psoriasique (RP) est un rhumatisme inflammatoire chronique souvent associé au psoriasis. Il appartient au groupe des spondyloarthrites. Les cibles principales du processus inflammatoire sont les enthèses, et à moindre degré, les membranes synoviales. Les manifestations cliniques du RP peuvent ainsi être axiales et/ou périphériques (articulaires ou enthésitiques).

### **.I. Epidémiologie.**

La prévalence exacte du RP reste méconnue et probablement sous-estimée. Elle serait de 0,02 à 0,25 % dans la population générale (1). Son incidence annuelle serait de 0,1 à 23,1/100 000, avec une tendance à l'augmentation ces dernières années (2,3). Chez les patients porteurs de psoriasis, la prévalence du RP varie de 7 à 30% selon les études (3–5). Une étude récente utilisant les critères CASPAR (classification criteria for psoriatic arthritis), ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society), et les critères de New York modifiés évaluait sa prévalence à 17% chez les patients porteurs de psoriasis en plaque (6).

### **.II. Manifestations cliniques et biologiques.**

#### **.A Manifestations articulaires.**

Le RP débute le plus souvent chez l'adulte entre 30 et 50 ans. Le sex-ratio est de 1, avec néanmoins une prédominance féminine pour les formes périphériques et masculine pour les formes axiales (7).

Les manifestations ostéo-articulaires sont variées, pouvant associer à des degrés divers une atteinte rachidienne, sacro-iliaque, articulaire ou enthésitique. Une première classification proposée par Moll et Whright en 1973 a permis d'individualiser cinq présentations cliniques: les formes mono ou oligoarticulaires, les polyarthrites, les arthrites des interphalangiennes distales, les arthrites mutilantes et l'atteinte axiale (8). Actuellement, les experts s'accordent pour ne distinguer que deux formes cliniques, pouvant ou non s'associer : le RP avec atteinte axiale et le RP avec atteinte périphérique (9).

Les dactylites et l'atteinte des interphalangiennes distales sont très évocatrices de RP. Citons également une forme plus rare mais spécifique de RP, l'onycho-pachydermo-périostite psoriasique, associant une onychose psoriasique, un épaissement des parties molles distales et une périostite de la phalangette distale (10).

## **.B Manifestations dermatologiques.**

Sur le plan dermatologique, le psoriasis associé se présente le plus souvent sous la forme d'un psoriasis en plaque (11), mais toutes les formes cliniques de psoriasis peuvent être associées au RP. Il n'y a pas de corrélation entre les différentes formes de psoriasis et l'atteinte articulaire (12). Certains auteurs ont suggéré qu'une atteinte du cuir chevelu, des ongles, des plis inguinaux ou du pli interfessier pourrait être prédictive de la survenue d'un RP (13). Dans la majorité des cas, le psoriasis précède de plusieurs années l'atteinte articulaire. Plus rarement, le rhumatisme apparaît avant toute manifestation dermatologique (10-15% des cas), pouvant ainsi être à l'origine de difficultés diagnostiques. Les deux atteintes peuvent également survenir simultanément.

## **.C Atteintes extra-articulaires.**

En dehors des atteintes dermatologiques, d'autres manifestations extra-articulaires peuvent être associées au RP. Il s'agit essentiellement d'uvéites,

antérieures et/ou postérieures, volontiers bilatérales, qui pourraient atteindre jusqu'à 18% des patients porteurs d'un RP (14,15).

#### **.D Anomalies biologiques.**

Le syndrome inflammatoire biologique est en général peu marqué. Des anticorps anti-CCP (peptides cycliques citrullinés) sont présents chez 4 à 15% des patients porteurs de RP, des anticorps anti-nucléaires (AAN) ont été rapportés chez 6 à 15% d'entre eux, la présence du facteur rhumatoïde (FR) chez environ 5%. L'antigène HLA-B27 est présent chez 30 à 50% des patients porteurs de RP (16).

### **.III. Critères de classification.**

Le polymorphisme clinique, l'atteinte rhumatologique inaugurale, ou encore l'absence de critères diagnostiques validés sont à l'origine de difficultés diagnostiques. 10 à 41% des RP seraient ainsi méconnus (4,5).

Différents critères de classification ont été proposés, aucun n'a réellement été validé comme outil diagnostique. Les plus récents et les plus fréquemment utilisés sont les critères CASPAR. Leur sensibilité est de 0,914, et leur spécificité de 0,987. Ils ont permis une amélioration des capacités diagnostiques mais restent peu adaptés pour les RP débutants (17).

### **.IV. Evolution et pronostic du rhumatisme psoriasique.**

Différentes formes évolutives ont été rapportées, allant des formes «bénignes» aux formes évolutives et destructrices. Après 2 ans d'évolution, la moitié des patients seraient porteurs d'atteintes articulaires érosives et déformantes (7,18). Le RP peut ainsi être une pathologie invalidante à l'origine d'un handicap et d'une altération de la qualité de vie (19).

La sévérité du RP est également liée aux comorbidités qui lui sont associées. Il a été démontré une augmentation de la morbidité cardiovasculaire chez les patients porteurs de RP (20). La prévalence des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux est supérieure à celle observée dans la population générale (21). Le risque de survenue d'évènements cardiovasculaires chez les patients atteints de RP serait ainsi identique à celui observé chez les patients diabétiques de type 2 ou porteurs de polyarthrite rhumatoïde (22). De même, il a été montré une augmentation de la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire, notamment du diabète de type 2, de l'hypertension artérielle, de l'obésité, des dyslipidémies, ou encore du syndrome métabolique (20,23,24).

Les données concernant le risque de surmortalité chez les patients porteurs de RP sont contradictoires. Certains auteurs suggèrent une augmentation du taux de mortalité, les causes de décès étant principalement d'origine cardiovasculaire (20,25). Dans d'autres études, il n'a pas été retrouvé de sur-risque par rapport à la population générale (21,26,27).

D'autres comorbidités associées au RP ont été rapportées. Il a notamment été observé une plus grande prévalence de troubles dysthymiques chez les patients porteurs de RP. Près de 30% des patients suivis pour un RP souffriraient d'anxiété, et 20% de dépression (28,29).

## **.V.Prise en charge.**

### **.A Généralités.**

La prise en charge thérapeutique du RP a considérablement évolué ces dernières années. Grâce à une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques, les anti-TNF $\alpha$  sont venus enrichir l'arsenal thérapeutique composé jusqu'alors des traitements symptomatiques et des traitements de fond conventionnels (ou DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs).

L'hétérogénéité des manifestations cliniques rend difficile la prise en charge thérapeutique du RP. L'efficacité est recherchée sur l'ensemble des manifestations

dermatologiques et rhumatologiques (enthésites, synovites, atteinte axiale), ainsi que sur le plan structural. La prise en charge du RP a fait l'objet de recommandations successives établies par différents groupes d'experts, les plus récentes étant celles proposées par l'EULAR en 2012 (European League Against Rheumatism), et par la SFR en 2014 (Société Française de Rhumatologie) (30,31).

Il est précisé que la prise en charge doit être pluridisciplinaire, l'objectif étant de maintenir la meilleure qualité de vie possible à long terme, en prévenant la dégradation structurale. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont à proposer comme traitement symptomatique des manifestations ostéo-articulaires. Les traitements de fond conventionnels, comprenant le méthotrexate (MTX), le léflunomide (LEF) et la sulfasalazine (SSZ), sont indiqués en cas de maladie active avec forme articulaire périphérique prédominante malgré un traitement par AINS. Les corticoïdes par voie infiltrative locale ou par voie orale en cures courtes peuvent être proposés comme traitement d'appoint. En cas d'atteinte périphérique, les anti-TNF $\alpha$  sont à réserver aux patients après échec d'un premier DMARD. Ils peuvent néanmoins être proposés d'emblée en cas de dactylites ou d'enthésites résistantes aux AINS, en cas de forme axiale prédominante, ou exceptionnellement en cas de forme périphérique très active associée à une atteinte cutanée sévère. En cas d'échec, un second anti-TNF $\alpha$  peut être proposé.

## **.B Traitements anti-TNF $\alpha$ .**

Cinq traitements anti-TNF $\alpha$  sont actuellement disponibles pour le traitement du RP: l'éta nercept, l'infliximab, l'adalimumab, le golimumab et le certolizumab pegol. Tous ont fait la preuve de leur efficacité au travers d'essais contrôlés randomisés, sur les manifestations dermatologiques et ostéo-articulaires. Leur efficacité sur le plan structural est également établie (32–38). Certains auteurs suggèrent également une diminution de la morbidité cardiovasculaire associée au RP en cas de traitement par anti-TNF $\alpha$  (39).

## **.C Traitements de fond conventionnels (DMARDs).**

Contrairement aux anti-TNF $\alpha$ , l'efficacité des DMARDs sur les atteintes ostéo-articulaires et dermatologiques du RP n'est pas bien documentée. Bien que largement prescrits en pratique quotidienne, peu de données démontrant leur efficacité clinique et structurale sont disponibles. Le MTX, le LEF et la SSZ restent cependant recommandés par la SFR et l'EULAR pour le traitement des arthrites périphériques résistantes aux traitements symptomatiques, sur la base d'avis d'experts.

### **.1 Méthotrexate.**

Le MTX est le DMARD le plus utilisé dans le RP périphérique. Il serait prescrit chez 39% des patients (40), en monothérapie, ou en association aux autres DMARDs ou aux biothérapies.

Ses mécanismes d'actions sont multiples. Il agit principalement sur le métabolisme de l'acide folique, bloquant la synthèse des purines nécessaires à la synthèse d'ADN et d'ARN. Il exerce un effet anti-inflammatoire par plusieurs mécanismes, notamment par inhibition du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles, et par inhibition ou diminution de production de certaines cytokines pro-inflammatoires. Il exerce également un effet immunomodulateur en inhibant la prolifération et la différenciation des lymphocytes T.

Jusqu'en 2012, son utilisation ne repose pourtant que sur trois principaux essais contrôlés randomisés contre placebo portant sur de faibles effectifs (93 patients au total) (41–43). En 1964, Black rapporte des résultats encourageants suggérant une amélioration des atteintes articulaires et cutanées, mais avec du MTX administré à forte dose par voie intramusculaire ou intraveineuse, à l'origine d'une très mauvaise tolérance. L'étude de Willkens en 1984 n'a pas retrouvé de différence d'efficacité entre le placebo et le MTX prescrit entre 7,5 à 15 mg par semaine.

Moins d'une dizaine d'essais ouverts sont disponibles. Certains suggèrent une amélioration partielle de l'atteinte ostéo-articulaire sous MTX, mais aucun n'apporte de preuve solide quant à son efficacité sur les atteintes rhumatologiques du RP (44–46). Son efficacité sur le plan dermatologique est en revanche bien documentée (47).

En 2012, l'étude MIPA (Méthotrexate In Psoriatic Arthritis) suscitée plusieurs interrogations quant à l'efficacité du méthotrexate dans le RP (48). Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé portant sur 221 patients. A 3 et 6 mois de traitement, les résultats n'ont montré aucune supériorité du MTX 15 mg/semaine par rapport au placebo sur l'ensemble des paramètres étudiés (PsARC, ACR 20, DAS 28), à l'exception des scores cutanés (réduction du score PASI, Psoriatic Area Severity Index). Par ailleurs, le MTX ne semble pas avoir d'efficacité sur le plan structural (44).

## **.2 Sulfasalazine.**

La SSZ est utilisée pour traiter le RP depuis les années 1980. Son mécanisme d'action reste mal connu. Six essais contrôlés randomisés contre placebo ont été menés pour évaluer son efficacité dans le RP périphérique (49–54). Leurs qualités méthodologiques sont discutables, certains suggèrent une amélioration partielle de l'atteinte articulaire périphérique. Il n'a pas été observé d'efficacité ni sur les dactylites, ni sur les enthésites, ni sur le plan structural.

## **.3 Léflunomide.**

Le LEF est un inhibiteur de la synthèse des pyrimidines, molécules nécessaires à l'activation et à la prolifération lymphocytaire T. Son autorisation de mise sur le marché pour le traitement du RP a été obtenue en 1999. Il a fait la preuve de son efficacité dans le RP périphérique au travers d'un essai contrôlé contre placebo portant sur 190 patients (55). A six mois, les résultats démontrent l'efficacité du LEF (100 mg/jour pendant trois jours puis 20 mg/jour) sur les atteintes articulaires périphériques et le psoriasis. L'évolution structurale n'a pas été étudiée. La tolérance était satisfaisante. Trois essais ouverts confortent l'efficacité du LEF sur les atteintes articulaires périphériques du RP (56–58).

## **.VI. Objectif de l'étude.**

En cas de RP périphérique, L'EULAR et la SFR recommandent qu'un traitement anti-TNF $\alpha$  soit réservé, sauf exceptions, aux patients en échec à un premier DMARD (parmi MTX, LEF et SSZ) (30,31). Actuellement, il n'y a pas d'arguments pour privilégier un DMARD plutôt qu'un autre, peu d'études ayant comparé l'efficacité et la tolérance du MTX, du LEF et de la SSZ dans le RP périphérique.

Le maintien thérapeutique permet d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement, une option thérapeutique étant généralement poursuivie tant qu'elle est jugée suffisamment efficace par rapport aux effets secondaires engendrés. Peu de données évaluant le maintien thérapeutique des principaux DMARDs dans le RP sont disponibles.

L'objectif de notre étude était d'évaluer le maintien thérapeutique du méthotrexate, du léflunomide et de la sulfasalazine dans le RP périphérique oligo/polyarticulaire, et d'analyser leurs principales causes d'arrêt.

## **MATÉRIELS ET MÉTHODES**

### **.I. Schéma de l'étude et sélection des patients.**

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective et monocentrique, menée au Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille. Les dossiers des patients portant la codification «psoriasis arthropatique» suite à une consultation ou à une hospitalisation dans le service de Rhumatologie entre janvier 2001 et janvier 2014 ont été colligés, avec l'aide de la Direction Informatique Médicale.

Nous avons inclus les patients atteints de rhumatisme psoriasique de forme périphérique, oligoarticulaire ou polyarticulaire, et ayant été traités par au moins un DMARD en monothérapie parmi le MTX, le LEF et la SSZ.

Le diagnostic de RP était retenu après application des critères de Moll et Wright, CASPAR, ou ASAS 2009 pour les spondyloarthrites périphériques. En cas de difficultés, il était retenu sur avis d'un expert rhumatologue. Le rhumatisme était dit «oligoarticulaire» quand il atteignait deux ou trois articulations, et «polyarticulaire» quand au moins quatre étaient touchées.

Un traitement de fond conventionnel était débuté en cas de RP périphérique jugé actif par le praticien. Le médecin prescripteur était libre de choisir la molécule, la posologie, et la voie d'administration le cas échéant.

Nous avons exclu les patients porteurs d'un RP avec atteinte monoarticulaire, enthésitique pure, ou axiale isolée, ainsi que ceux bénéficiant d'un autre traitement de fond conventionnel ou d'une association de DMARDs. Des traitements symptomatiques généraux ou locaux pouvaient être associés (corticothérapie systémique, AINS, antalgiques, gestes infiltratifs, soins locaux du psoriasis).

## **.II. Données recueillies.**

### **.A Caractéristiques des patients et du RP.**

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients ont été répertoriées. L'âge, le sexe, le poids, la taille, les comorbidités associées ont été recueillis.

L'âge au diagnostic, l'association à une atteinte axiale ou à d'éventuelles manifestations extra-articulaires, la présence de l'antigène HLA-B27, du facteur rhumatoïde, ou d'anticorps anti-CCP ont été recensés.

Pour chaque patient, les traitements proposés en première, deuxième et troisième lignes ont été recensés. Un même malade pouvait donc être analysé plusieurs fois. La posologie des traitements a été recherchée.

Lors de l'instauration d'un DMARD, nous avons cherché à préciser l'ancienneté du RP, le nombre de DMARDs préalablement reçus, les éventuels traitements symptomatiques associés. Le nombre d'articulations gonflées et douloureuses (NAG et NAD), le nombre de dactylites et enthésites, l'appréciation de la douleur et de l'activité du RP par le patient et le médecin (EVA, échelles visuelles analogiques de douleur et d'activité), la présence d'un psoriasis cutané ou unguéal, et la présence d'un syndrome inflammatoire biologique (VS et CRP) ont été recherchés.

### **.B Maintien thérapeutique.**

Le maintien thérapeutique d'un traitement a été défini par la durée pendant laquelle il était poursuivi.

Les dates d'instauration et d'interruption du MTX, du LEF et de la SSZ ont été relevées. Une suspension de traitement de moins de trois mois n'a pas été considérée comme un arrêt de traitement. L'ajout d'un anti-TNF $\alpha$  ou d'un autre DMARD a été enregistré comme étant un arrêt de traitement pour inefficacité.

Les analyses ont porté sur l'ensemble des prescriptions. Elles ont ensuite été réalisées sur les sous-groupes de traitements prescrits avant et après 1999 et 2003, ces deux dates correspondant aux dates d'AMM du LEF et du premier anti-TNF $\alpha$

disponible pour le traitement du RP. Le maintien des DMARDs a également été étudié en fonction de leurs lignes de traitement.

### **.C Principales causes d'arrêt de traitement.**

Les différentes causes d'arrêt de traitement ont été répertoriées. Nous avons ainsi distingué les arrêts pour inefficacité primaire, échappement secondaire ou survenue d'effets indésirables. Les autres motifs d'arrêt ont également été recensés.

Une inefficacité primaire était définie comme la non réponse au traitement à la 24ème semaine, tandis qu'un échappement secondaire était défini par une perte progressive d'efficacité survenant après la 24ème semaine.

Un patient était considéré comme répondeur en cas d'avis favorable d'un rhumatologue expert dans le domaine des spondyloarthrites. Sur le plan dermatologique, l'efficacité a été appréciée par l'amélioration ou non de l'atteinte cutanée et/ou unguéale selon le clinicien.

Pour chaque DMARD, nous avons recensé les différents effets indésirables responsables d'une interruption thérapeutique, ainsi que leurs délais de survenue.

### **.D Recherche de facteurs associés au maintien thérapeutique.**

Une recherche de facteurs associés au maintien thérapeutique a été effectuée. Les paramètres suivants ont été colligés en vue d'être analysés : âge au diagnostic et à l'instauration du traitement, sexe, durée d'évolution du RP, nombre de DMARDs antérieurs, manifestations extra-articulaires associées, présence de l'antigène HLA-B27, de FR ou d'anticorps anti-CCP, sévérité de l'atteinte articulaire initiale (NAD, NAG, EVA globale et douleur, DAS28, VS, CRP).

### **.III. Analyses statistiques.**

L'analyse des données a été réalisée avec les logiciels Stat View et XLStat. Les variables quantitatives sont présentées sous forme de moyennes avec écarts types, ou de médianes. Les comparaisons ont été effectuées avec le t-test de Student.

Les effectifs et pourcentages sont utilisés pour présenter les variables qualitatives. Le test du Chi-2 a été utilisé pour les comparer.

Les courbes de maintien thérapeutique ont été établies par la méthode de Kaplan-Meier, et comparées par le test du log-rank. Les variables censurées ont été prises en compte dans l'analyse. Elles correspondaient aux patients perdus de vue pour lesquels la date des dernières nouvelles était précisée, et à ceux qui n'avaient pas interrompu leur traitement à la date d'évaluation fixée au 1er janvier 2014.

Le modèle de Cox a été utilisé pour rechercher des facteurs prédictifs d'interruption de traitement.

Un  $p < 0,05$  a été considéré comme statistiquement significatif.



# RÉSULTATS

## .I. Description de la cohorte.

### .A Sélection des patients.

389 dossiers médicaux portant le codage « arthropathie psoriasique » ont été recensés sur la période d'inclusion (de janvier 2001 à janvier 2014). Après analyse, 199 patients ont été exclus, et 190 ont été inclus, permettant ainsi l'analyse de 332 prescriptions thérapeutiques.

Les principales causes d'exclusion étaient d'ordre diagnostique (33 atteintes axiales exclusives, 5 atteintes monoarticulaires, 1 forme enthésitique pure, 14 polyarthrites rhumatoïdes, 16 arthroses, 8 syndromes SAPHO (synovite, acné, pustulose palmo-plantaire, hyperostose, ostéite), 1 algodystrophie, 1 arthropathie des dialysés, 3 rhumatismes inflammatoires indéterminés) et d'ordre thérapeutique (43 traitements symptomatiques, 39 traitements anti-TNF $\alpha$  d'emblée). 35 patients ont également été exclus pour manque de données (une seule consultation au CHR, manque d'informations après entretien téléphonique avec le patient, patient non joignable).

### .B Description de la cohorte.

Les principales caractéristiques des 190 patients inclus sont présentées dans le tableau 1.

**Tableau 1 : Caractéristiques de la population.**

	Population totale n = 190
<b>Caractéristiques démographiques</b>	
Femmes, n (%)	99 (52,1)
Age au diagnostic, années	39,8 ± 12,1
<b>Comorbidités</b>	
HTA, n (%)	40 (21,0)
Diabète, n (%)	15 (7,9)
Dyslipidémie, n (%)	14 (7,4)
AVC et IDM, n (%)	7 (3,6)
Poids (n=77), kg	80,7 ± 17,7
Intoxication tabagique (n=127), n (%)	58 (45,7)
Intoxication éthylique, n (%)	17 (8,9)
<b>Caractéristiques du RP</b>	
Forme polyarticulaire, n (%)	108 (56,8)
Atteinte axiale associée, n (%)	77 (40,5)
Présence de FR (n=118), n (%)	7 (5,9)
Présence d'anti CCP (n=102), n (%)	9 (8,8)
Typage HLA B27 positif (n=73), n (%)	19 (26,0)
<b>Atteintes extra-articulaires</b>	
Antécédent de psoriasis, n (%)	165 (86,8)
Uvéites, n (%)	3 (1,6)
MICI, n (%)	2 (1)
<b>Caractéristiques à l'instauration du 1er DMARD</b>	
Durée d'évolution au 1er DMARD, années	3,0 ± 4,9
Patients naïfs de DMARDs, n (%)	157 (82,6)
Traitement antérieur par plaquenil, n	11
Traitement antérieur par sels d'or, n	21
Traitement antérieur par ciclosporine, n	1
NAD (n = 50)	4,9 ± 4,7
NAG (n=69)	2 ± 2,3
CRP (n=61), mg/L	33,8 ± 42,3
Patients porteurs de psoriasis (n=108), n (%)	84 (74,3)

Les valeurs quantitatives sont exprimées en moyennes ± écarts types.

AVC = accident vasculaire cérébral, IDM = infarctus du myocarde, FR = facteur rhumatoïde, anti-CCP = anti peptide cyclique citrulliné, MICI = maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations tuméfiées, CRP = protéine C réactive. En cas de données manquantes, le % présenté est celui rapporté à l'effectif pour lequel les données étaient disponibles.

Notre cohorte était composée de 52,1% de femmes. L'âge moyen au diagnostic était de 40 ans.

26,8% des patients (n=51) avaient au moins un facteur de risque cardiovasculaire associé au RP parmi hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie. La fréquence de l'hypertension artérielle dans notre cohorte était de 21%, celle du diabète de 7,9%, celle des dyslipidémies de 7,4%. Une intoxication tabagique sévère ou active était

retrouvée chez 45% des patients. Un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral était décrit chez 7 patients. Le poids moyen était de 81 kg (données disponibles chez 77 patients).

Le plus ancien diagnostic de RP datait de 1986, le plus récent de 2013. La forme polyarticulaire (56,8%) était légèrement plus représentée que la forme oligoarticulaire. 40 % des patients étaient porteurs d'une atteinte axiale associée. Un antécédent de psoriasis était rapporté chez la majorité des patients (86,8%). Pour 6% d'entre eux, l'atteinte articulaire avait été inaugurale. Les autres manifestations extra-articulaires étaient rares. La fréquence des anticorps anti-CCP était de 8,8%, celle du FR de 5,9% (données disponibles chez 102 et 118 patients respectivement). 26% des patients étaient porteurs de l'antigène HLA B27 (données disponibles chez 73 patients).

Un premier traitement de fond conventionnel par MTX, SSZ ou LEF était initié en moyenne 3 ans après le diagnostic, soit à un âge moyen de 43 ans. 33 patients (17,4%) avaient bénéficié d'un traitement antérieur par ciclosporine, plaquenil et/ou sels d'or.

Les caractéristiques cliniques à l'instauration du premier traitement n'étaient disponibles que chez le tiers de nos patients. Le RP était jugé actif par l'expert rhumatologue, avec en moyenne 5 articulations douloureuses, 2 tuméfiées. Un psoriasis était présent chez 75% de nos patients. La valeur moyenne de la CRP était de 34 mg/L.

### **.C Caractéristiques des patients selon le DMARD reçu.**

Le tableau 2 présente les caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques des patients selon le DMARD reçu.

#### **Tableau 2 : Caractéristiques des patients selon le DMARD reçu.**

	MTX n = 144		LEF n = 89		SSZ n = 99	
<b>Caractéristiques démographiques</b>						
Femmes, n (%)	144	80 (55,5)	89	53 (58,2)	99	45 (53,6)
Age au diagnostic, années	144	38,6 ± 12,0	89	40,7 ± 12,4	99	39,0 ± 11,7
<b>Comorbidités</b>						
HTA, n (%)	144	28 (19,4)	89	22 (24,2)	99	18 (18,2)
Diabète, n (%)	144	11 (7,6)	89	7 (7,7)	99	8 (8,1)
Dyslipidémie, n (%)	144	10 (6,9)	89	7 (7,7)	99	8 (8,1)
AVC ou IDM, n (%)	144	3 (3,8)	89	0 (0)	99	4 (4,0)
Poids, kg	62	80,8 ± 17,7	89	72,3 ± 16,0	46	76,3 ± 18,4
Intoxication tabagique, n	98	37 (37,7)	3	25 (43,1)	60	26 (43,3)
Intoxication éthylique, n	144	12 (8,3)	2	7 (7,9)	99	9 (9,1)
<b>Caractéristiques du RP</b>						
Durée d'évolution à l'instauration du 1er DMARD, mois	144	55,8 ± 67,0	89	62,5 ± 62,7	99	44,6 ± 66,4
Forme polyarticulaire, n (%)	144	88 (61,1)	89	51 (56,0)	99	54 (54,5)
Atteinte axiale associée, n (%)	144	56 (38,9)	89	23 (25,3)	99	41 (41,4)
Présence de FR, n	87	6 (6,9)	55	6 (10,9)	52	4 (7,7)
Présence d'anti CCP, n	70	8 (11,4)	53	5 (9,4)	48	2 (4,2)
Typage HLA B27 positif, n	55	14 (25,4)	31	8 (25,8)	40	10 (25,0)
<b>Atteintes extra-articulaires</b>						
Antécédents de psoriasis, n (%)	144	133 (92,3)	89	81 (89,0)	99	69 (82,1)
Uvéites, n (%)	144	2 (1,4)	89	2 (2,2)	99	1 (1,2)
MICI, n (%)	144	1 (0,7)	89	1 (1,1)	99	1 (1,2)
<b>Caractéristiques à l'instauration du traitement</b>						
Patients naïfs de DMARDs, n (%)	144	64 (44,4)	89	24 (26,4)	99	63 (43,7)
Posologie	120	15,5 ± 4,8 mg/sem	87	19,0 ± 3,0 mg/j	99	2,1 ± 0,3 g/j
NAD	44	5,9 ± 5,5	42	5,4 ± 6,5	21	3,8 ± 2,4
NAG	55	2,8 ± 3,1	55	1,9 ± 2,4	29	1,6 ± 1,4
CRP, mg/L	44	21,1 ± 31,1	42	30,5 ± 48,4	28	19,6 ± 23,3
Présence de psoriasis, n	70	59 (84,2)	64	40 (62,5)	51	38 (74,5)

Les valeurs quantitatives sont exprimées en moyennes ± écarts types.

n' = nombre de données disponibles, AVC = accident vasculaire cérébral, IDM = infarctus du myocarde, FR = facteur rhumatoïde, anti-CCP = anti peptide cyclique citrulliné, MICI = maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, NAD = nombre d'articulations douloureuses, NAG = nombre d'articulations tuméfiées, CRP = protéine C réactive. En cas de données manquantes, le % présenté est celui rapporté

à l'effectif pour lequel les données étaient disponibles.

La durée d'évolution de la maladie à l'instauration du traitement était significativement plus élevée chez les patients traités par LEF que chez ceux traités par SSZ ( $p=0,0386$ ). Il y avait moins de patients naïfs de DMARDs dans le groupe traité par LEF ( $p=0,0395$ ). Pour les autres critères étudiés, les populations étaient comparables.

## .II. Description des séquences thérapeutiques.

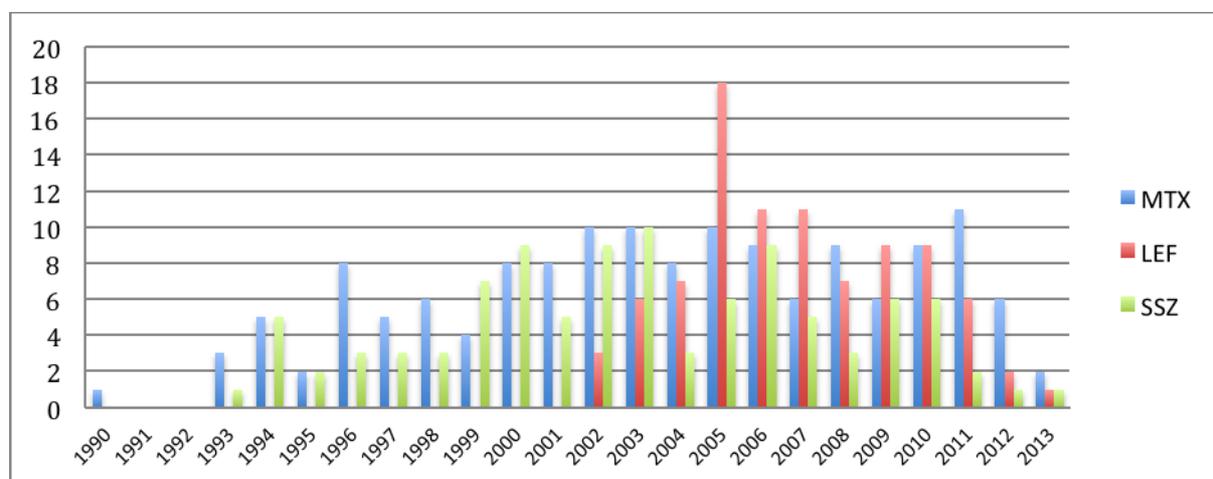
### .A Description des prescriptions.

Au total, 332 prescriptions ont été analysées. La plus ancienne datait de 1990, la plus récente de 2013.

Le traitement le plus fréquemment prescrit était le MTX ( $n=144$  soit 43,4%), suivi de la SSZ ( $n=99$  soit 29,8%), et du LEF ( $n=89$  soit 26,8%).

Les premières prescriptions de LEF dans notre cohorte ont été constatées 3 ans après sa date d'AMM (septembre 1999), avec un pic de prescriptions en 2005 (figure1).

La posologie moyenne du MTX au moment de son interruption était de  $15,8 \pm 4,8$  mg/semaine, celle du LEF  $19,0 \pm 3,0$  mg/jour, et celle de la SSZ de  $2,1 \pm 0,3$  g/jour.



**Figure 1 : Nombre de prescriptions annuelles de MTX, LEF et SSZ.****.B Analyse des prescriptions selon la ligne de traitement.**

Au total, 58% des patients ont reçu un second DMARD (n=110), et 20% un troisième (n=38). Le nombre moyen de DMARDs par patient était de 1,8.

Lors de l'initiation d'un premier DMARD, le choix se portait vers la SSZ ou le MTX dans 85% des cas (n=156) (tableau 3). Ces deux traitements étaient prescrits dans des proportions équivalentes (n=84 soit 44,2%, et n= 78 soit 41,0%).

Le LEF était principalement proposé aux patients qui avaient déjà bénéficié d'un DMARD. Les prescriptions de LEF ne représentaient que 15% des traitements de première ligne, contre 35% des traitements de seconde ligne, et 58% des traitements de 3ème ligne.

Le MTX restait le DMARD le plus prescrit en deuxième ligne (n=58, 52,7% des prescriptions). La SSZ, fréquemment proposée en première ligne, n'était proposée que chez 11,8% des patients en seconde ligne de traitement (n=13).

En 3ème ligne, plus de la moitié des patients recevaient du LEF (n=22, 57,9%). 26,3% recevaient du MTX (n=10), et 15,8% de la SSZ (n=6).

**Tableau 3 : Nombre de prescriptions de MTX, LEF et SSZ selon la ligne de traitement.**

	MTX	LEF	SSZ	Total, n
1ère ligne, n	76	28	80	184
2ème ligne, n	58	39	13	110
3ème ligne, n	10	22	6	38
Total, n	144	89	99	332

### **.C Analyse des traitements prescrits à partir de septembre 1999.**

Le LEF a obtenu son AMM pour le traitement du RP en septembre 1999. Dans notre cohorte, 274 DMARDs ont été débutés après cette date. Le MTX restait le plus prescrit (n=110 soit 40,1%), suivi du LEF (n=89 soit 32,4%) et de la SSZ (n= 75 soit 27,4%).

140 patients ont bénéficié d'un premier DMARD à partir de septembre 1999. Le LEF n'était prescrit que chez 20% d'entre eux (n=28). Le MTX et la SSZ restaient les traitements les plus fréquemment proposés en première ligne, dans des proportions similaires (n=55 soit 39,3%, et n=57 soit 40,7% respectivement).

### **.D Analyse des traitements prescrits à partir de janvier 2003.**

Le premier médicament anti-TNF $\alpha$  disponible dans le RP, l'éтанercept, a été commercialisé en France début 2003. A partir de 2003, 221 DMARDS ont été instaurés. Le MTX et le LEF étaient prescrits dans des proportions similaires, et représentaient à eux deux les trois quarts des prescriptions (n=84 soit 38,0%, et n=85 soit 38,5% respectivement). La SSZ n'était prescrite que dans 23,5% des cas (n=52).

110 patients ont bénéficié d'un premier DMARD à partir de 2003. Seul un quart d'entre eux ont reçu du LEF (n=27 soit 24,5%). La SSZ était aussi fréquemment prescrite que le MTX (n=41, n=42).

### **.E Taux de recours à un deuxième et troisième DMARD.**

A partir de 2003, l'éтанercept pouvait être proposé aux patients suivis pour un RP en cas de réponse inadéquate à un traitement de fond antérieur. Nous avons cherché à savoir si cette alternative thérapeutique modifiait le taux de recours à un second ou à un troisième DMARD.

En cas d'arrêt du premier DMARD avant 2003, 80,8% des patients ont bénéficié d'un second traitement de fond conventionnel (36 sur 43), contre 55,8% après 2003 (67 sur 120).

Avant 2003, 36,4% des patients ayant interrompu leur second traitement de fond conventionnel ont bénéficié d'un troisième DMARD (4 sur 11), contre 28% après 2003 (18 sur 67).

### **.III. Etude du maintien thérapeutique du MTX, du LEF et de la SSZ.**

#### **.A Analyse du maintien thérapeutique du MTX, du LEF et de la SSZ.**

Sur les 332 séquences thérapeutiques, 298 ont été interrompues. L'évaluation du maintien thérapeutique des différents DMARDs a été faite par la méthode de Kaplan-Meier. 34 variables ont été censurées pour l'analyse, 21 patients poursuivant leur traitement à la date d'évaluation et 13 patients ayant été perdus de vue (5 traités par SSZ, 3 traités par LEF, 5 traités par MTX). La durée moyenne de suivi des patients était de 9,4 +/- 5,5 ans.

Les durées médianes de traitement étaient de 14 mois pour le MTX, 10 mois pour la SSZ, 9 mois pour le LEF.

Les taux de maintien de chaque DMARD à 6, 12, 24 et 36 mois sont présentés dans le tableau 4, et illustrés graphiquement par les courbes de Kaplan-Meier (figure 2). Le maintien thérapeutique du MTX était meilleur que celui du LEF et de la SSZ ( $p=0,018$ ). Les courbes du LEF et de la SSZ étaient similaires.

**Tableau 4 : Taux de maintien du MTX, du LEF et de la SSZ à 6, 12, 24 et 36 mois**

	Arrêts en fin d'étude, n	Médiane de maintien, mois	Taux de maintien à 6 mois (%)	Taux de maintien à 12 mois (%)	Taux de maintien à 24 mois (%)	Taux de maintien à 36 mois (%)
MTX (n=144)	127	14	67,4	52,8	41,7	29,9
LEF (n=89)	81	9	55,0	37,1	25,8	22,5
SSZ (n=99)	90	10	53,5	37,4	26,3	21,2

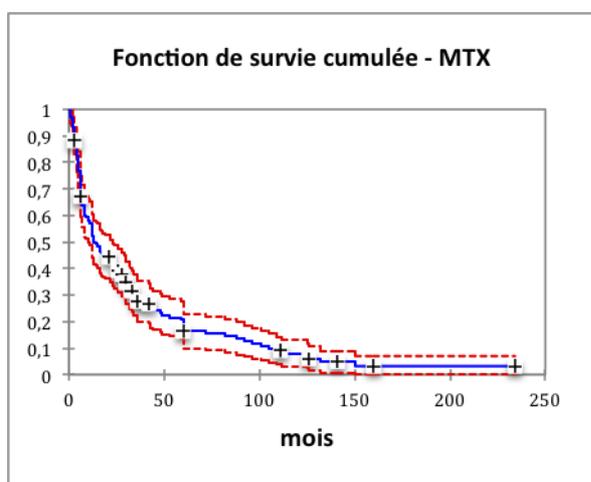


Fig. 2a.

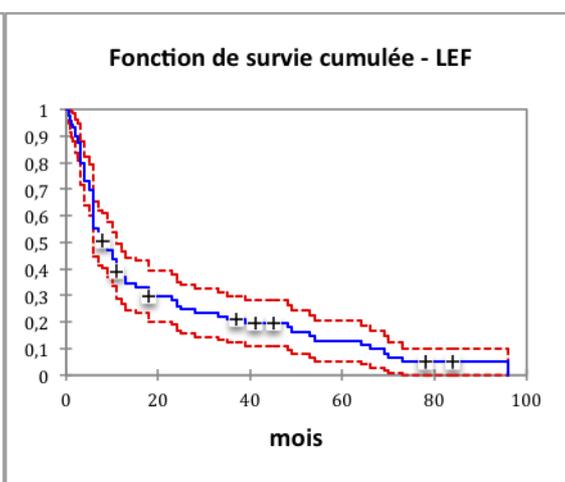


Fig. 2b.

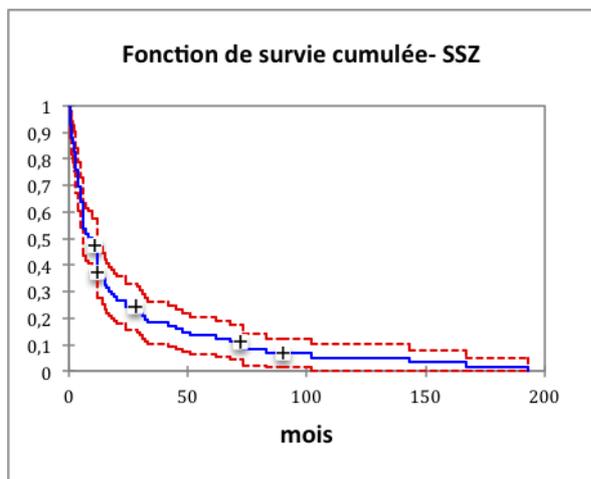


Fig. 2c.

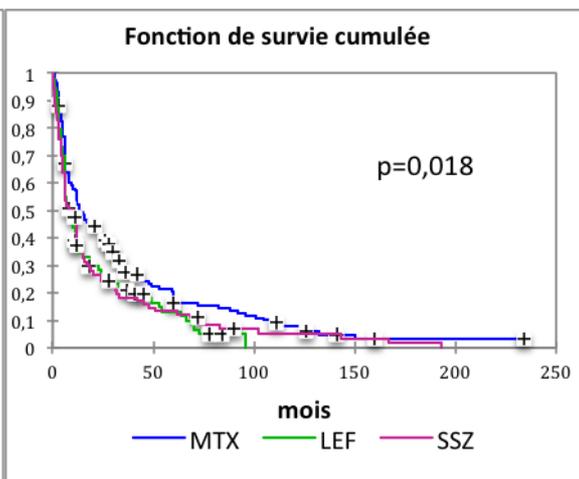


Fig. 2d.

Les courbes sont représentées avec les intervalles de confiance. Les croix sur les courbes correspondent aux données censurées. MTX = méthotrexate, LEF = léflunomide, SSZ = sulfasalazine.

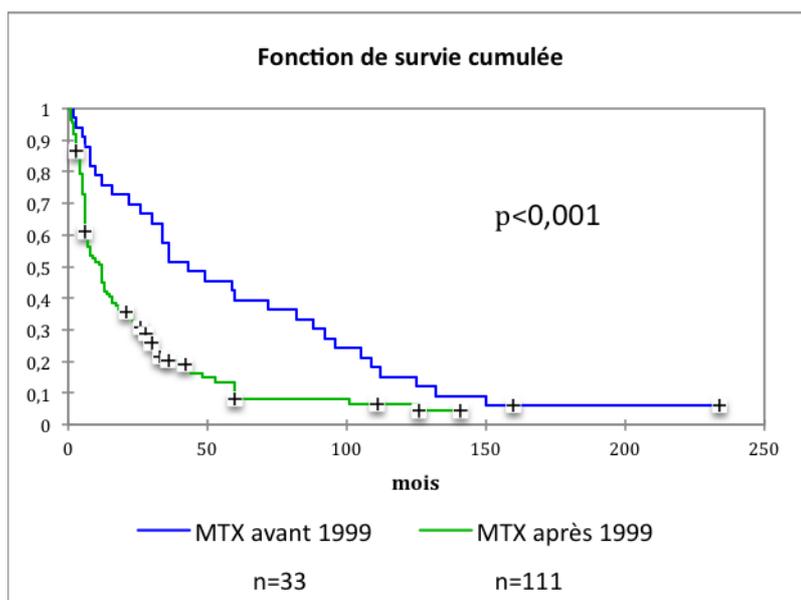
**Figure 2: Courbes de maintien du MTX (Fig. 2a), du LEF (Fig. 2b) et de la SSZ (Fig. 2c) selon la méthode de Kaplan-Meier, et comparaison des trois courbes (Fig.2d).**

### **.B Analyse du maintien thérapeutique du MTX et de la SSZ avant et après 1999.**

Depuis septembre 1999, le LEF représente donc une alternative au MTX et à la SSZ pour le traitement du RP périphérique. Nous avons cherché à évaluer si sa commercialisation avait eu un impact sur le maintien du MTX et de la SSZ.

33 traitements par MTX ont été débutés avant septembre 1999, contre 111 après. Dans le premier groupe, 31 traitements étaient interrompus, deux variables étaient censurées (un patient perdu de vue et un patient poursuivant son traitement au 01/01/2014). Dans le second, 96 traitements étaient interrompus, 15 variables étaient censurées (5 patients perdus de vue, 10 patients poursuivant leur traitement à la date d'évaluation).

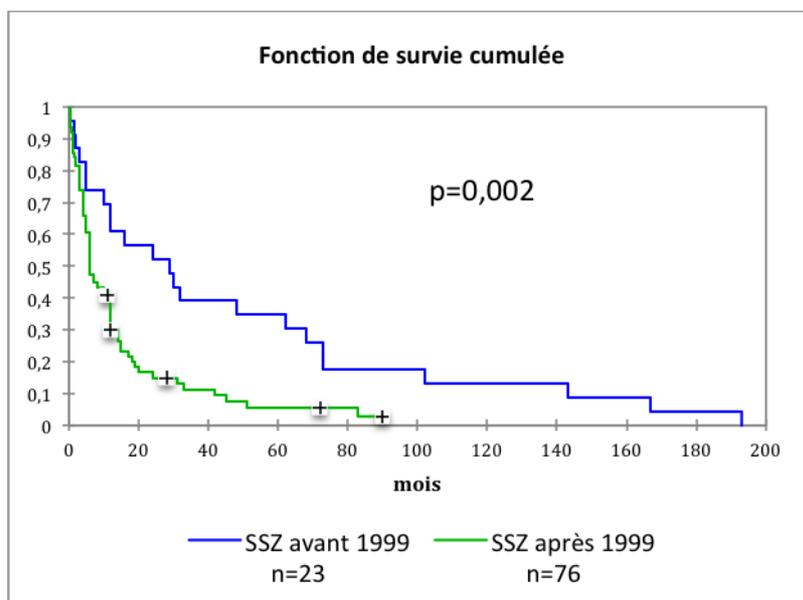
Le maintien thérapeutique du MTX était significativement moins bon lorsqu'il était initié après 1999 ( $p < 0,001$ ) (figure 3). La durée médiane de maintien du MTX était ainsi de 43 mois s'il était débuté avant 1999, et de 12 mois s'il était initié après.



**Figure 3 : Courbes de maintien du MTX selon sa date d'initiation (avant ou après septembre 1999).**

De même, 23 prescriptions de SSZ ont été initiées avant 1999, 76 après. Dans le premier groupe, tous les traitements ont été interrompus. Dans le second, 68 patients ont arrêté leur traitement, 3 le poursuivaient à la date d'observation, et 5 ont été perdus de vue.

Le maintien de la SSZ était également moins bon quand elle était débutée après septembre 1999 ( $p=0,002$ ). La durée médiane de maintien était de 29 mois lorsqu'elle était débutée avant septembre 1999, et de 6 mois lorsqu'elle était initiée après (figure 4).



**Figure 4 : Courbes de maintien de la SSZ selon sa date d'instauration (avant ou après septembre 1999).**

### **.C Comparaison du maintien thérapeutique des DMARDs après 1999.**

En analysant la totalité des prescriptions, nous avons montré précédemment que le maintien thérapeutique du MTX était meilleur que celui de la SSZ et du LEF.

Lors de l'analyse du sous-groupe de traitements débutés après septembre 1999, le MTX et le LEF avaient un maintien comparable ( $p=0,411$ ). Le maintien du MTX était toujours supérieur à celui de la SSZ ( $p=0,013$ ). Les taux de maintien du LEF et de la SSZ étaient similaires ( $p=0,172$ ) (figure 5).

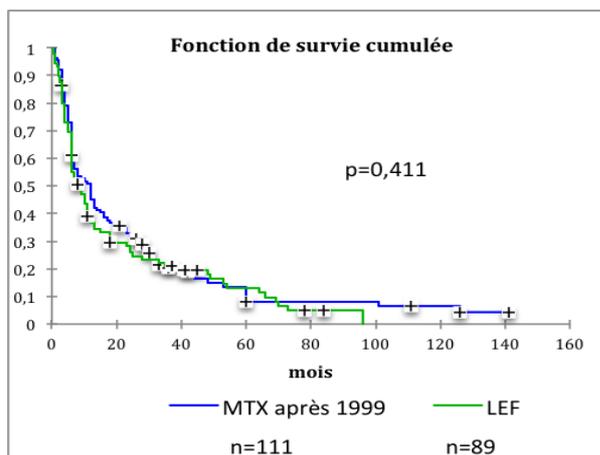


Figure 5a.

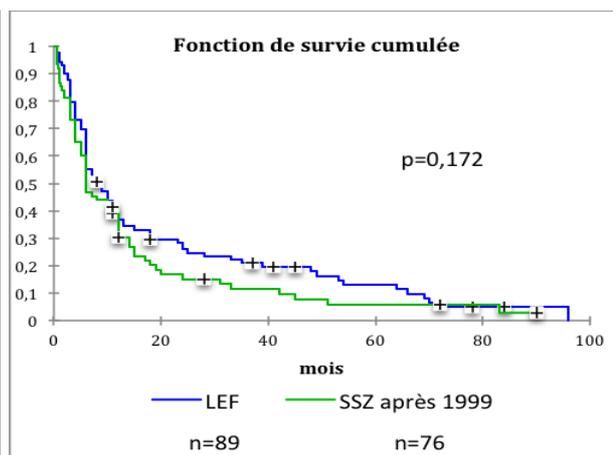


Figure 5b.

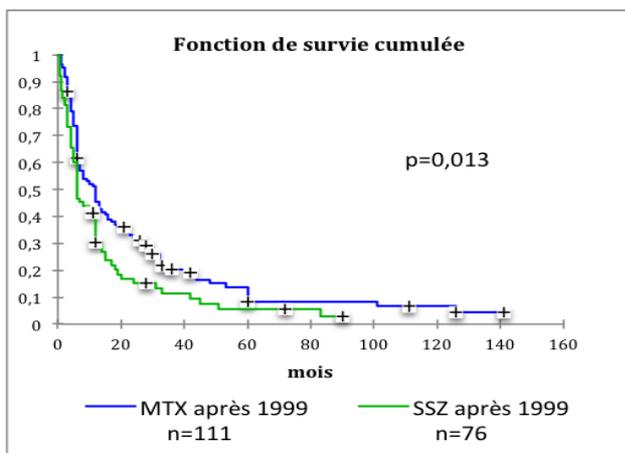


Figure 5c.

**Figure 5 : Courbes de maintien des DMARDs débutés après 1999.**

Figure 5a : Comparaison du maintien du LEF et du MTX débutés après 1999.

Figure 5b : Comparaison du maintien du LEF et de la SSZ débutés après 1999.

Figure 5c : Comparaison du maintien du MTX et de la SSZ débutés après 1999.

## .D Analyse et comparaison du maintien thérapeutique des DMARDs débutés à partir de 2003.

De la même manière, nous avons cherché à évaluer si l'AMM de l'éтанercept pour le traitement du RP avait eu un impact sur le maintien thérapeutique des différents DMARDs.

Les courbes de maintien du MTX et de la SSZ avant et après 2003 sont présentées dans la figure 6.

A partir de 2003, la durée médiane de maintien du MTX était de 8 mois, contre 32 mois avant 2003 ( $p < 0,001$ ). La durée médiane de maintien de la SSZ passait de 12 à 6 mois, mais la différence n'était pas significative ( $p = 0,087$ ).

L'analyse n'a pas été réalisée chez les patients traités par LEF puisque seuls 3 traitements avaient été initiés avant 2003.

Lorsqu'ils étaient débutés après 2003, les trois DMARDs avaient un maintien thérapeutique similaire ( $p = 0,458$ ) (figure 7).

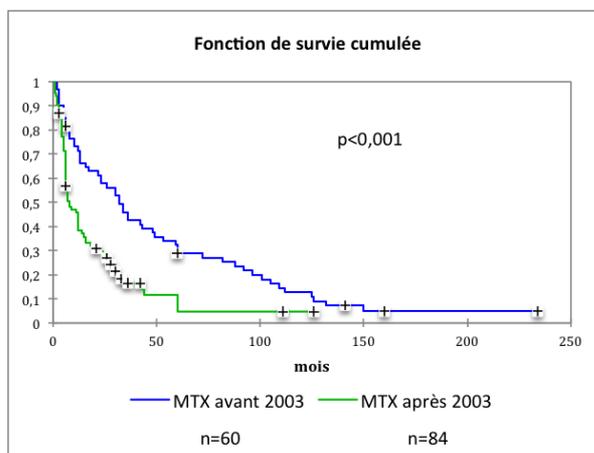


Figure 6a.

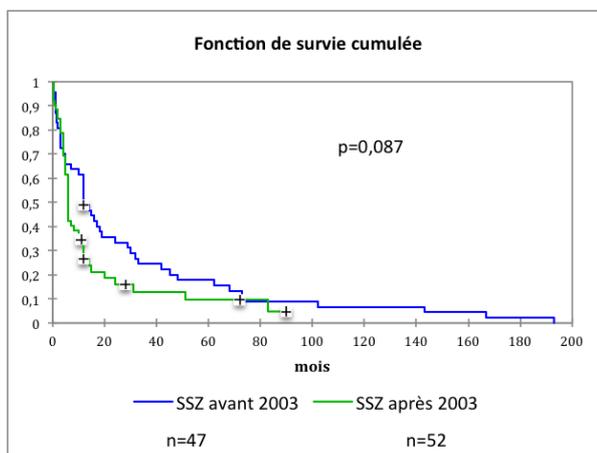
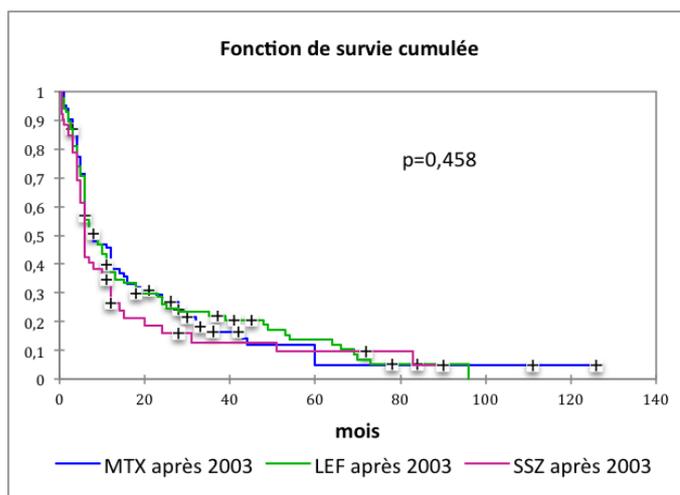


Figure 6b.

### **Figure 6 : Courbes de maintien du MTX et de la SSZ selon leur date d'instauration (avant ou après 2003).**

Figure 6a : Courbes de maintien du MTX avant et après 2003

Figure 6b : Courbes de maintien de la SSZ avant et après 2003



**Figure 7 :** Courbes de maintien du MTX, du LEF et de la SSZ débutés après 2003

### E. Analyse du maintien des DMARDs selon la ligne de traitement.

Les durées médianes et taux de maintien des DMARDs selon leur ligne de traitement sont présentés dans le tableau 5.

**Tableau 5 :** Taux de maintien à 6, 12, 24 et 36 mois, et durées médianes de maintien des trois DMARDs.

	1 <sup>ère</sup> ligne (n=184)			2 <sup>ème</sup> ligne (n=111)			3 <sup>ème</sup> ligne (n=38)		
	MTX (n=76)	LEF (n=28)	SSZ (n=80)	MTX (n=59)	LEF (n=39)	SSZ (n=13)	MTX (n=10)	LEF (n=22)	SSZ (n=6)
Arrêts de traitement, n	64	25	73	55	34	13	8	21	5
Médiane de maintien, mois	16	9	10	13	6	12	6	11	6
Taux de maintien (%) à									
6 mois	66,7	60,7	55,0	67,2	46,1	53,8	40,0	63,6	33,3
12 mois	52,0	25,0	33,7	51,7	35,9	38,5	30,0	45,4	0
24 mois	37,3	21,4	23,7	41,4	23,1	15,4	30,0	27,3	0
36 mois	24,0	17,9	18,7	20,7	20,5	7,7	20,0	18,2	0

Lorsqu'ils étaient prescrits chez les patients naïfs de DMARDs, le MTX, le LEF et la SSZ avaient un taux de maintien à 12 mois de 52%, 25% et 34% respectivement. Le maintien du MTX était statistiquement supérieur à celui de la SSZ ( $p=0,041$ ) et était comparable à celui du LEF ( $p=0,084$ ). Le LEF et la SSZ avaient un maintien équivalent. Néanmoins, l'analyse du sous-groupe de traitements de première ligne débutés à partir de 2003 ne retrouvait aucune différence de maintien significative entre les trois DMARDs ( $p=0,527$ ) (figure 8).

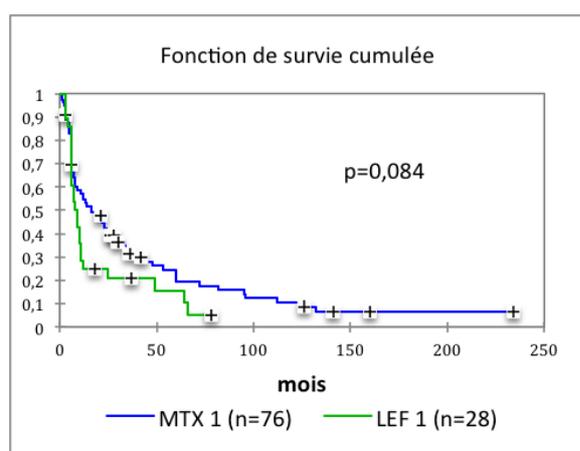


Figure 8a.

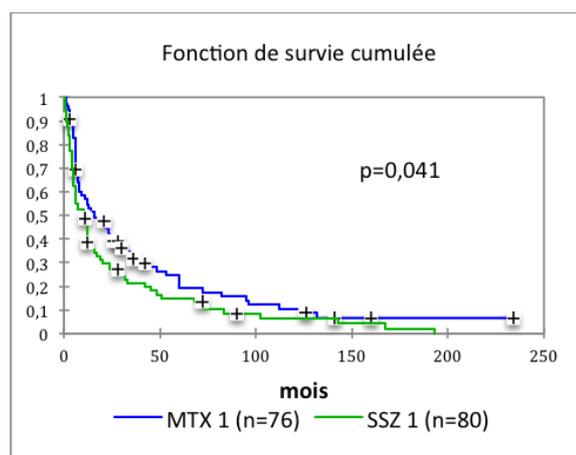


Figure 8b.

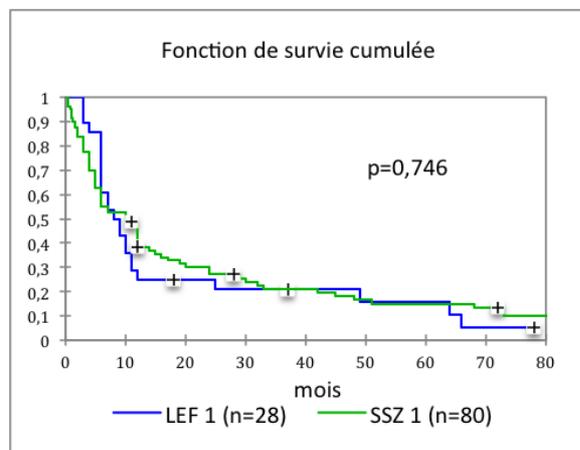


Figure 8c.

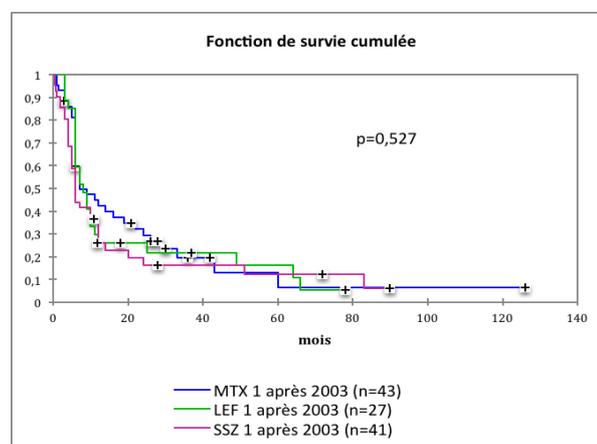


Figure 8d.

**Figure 8 : Comparaison des courbes de maintien des traitements de première ligne.**

Figure 8a : Courbes de maintien du MTX et du LEF

Figure 8b : Courbes de maintien du MTX et de la SSZ

Figure 8c : Courbes de maintien du LEF et de la SSZ

Figure 8d : Courbes de maintien des traitements de première ligne débutés à partir de 2003

En deuxième ligne, les trois DMARDs avaient un maintien similaire ( $p=0,121$ ) ; en troisième ligne également ( $p=0,459$ ).

Par ailleurs, aucun DMARD n'avait de variation significative de maintien selon qu'il soit prescrit en première, deuxième ou troisième ligne.

## **.IV. Analyse des différentes causes d'arrêt de traitement.**

### **.A Description des principales causes d'arrêt de traitement.**

La figure 9 présente les principales causes d'arrêt du MTX, du LEF, et de la SSZ.

La principale cause d'arrêt du MTX était la survenue d'effets indésirables, tandis que le LEF et la SSZ étaient principalement interrompus pour échappement secondaire.

Le nombre d'arrêts de traitement pour intolérance était plus important sous MTX que sous SSZ ( $p=0,0395$ ). Le nombre d'arrêts pour échec primaire et échappement étaient similaires pour les trois DMARDs ( $p=0,491$ ,  $p=0,419$ ).

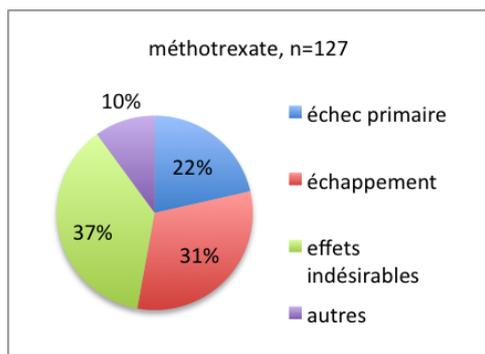


Figure 9a.

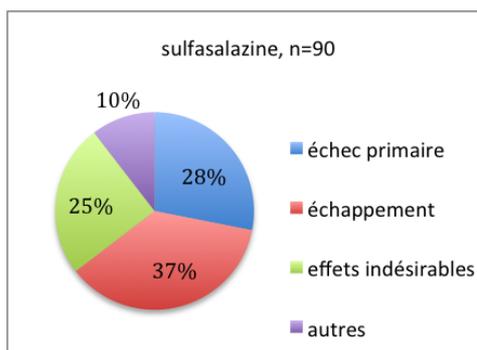


Figure 9b.

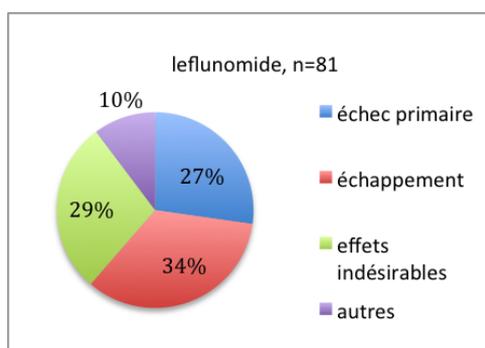


Figure 9c.

**Figure 9 : Représentation des principales causes d'interruption des DMARDs.**

Figure 9a : Causes d'interruption du MTX.

Figure 9b : Causes d'interruption de la SSZ.

Figure 9c : Causes d'interruption du LEF.

**.B Causes plus rares d'arrêt de traitement.**

Les autres causes d'arrêts de traitement, plus rares, sont présentées pour chaque DMARD dans le tableau 6.

La patiente ayant interrompu le MTX pour rémission poursuivait celui-ci depuis 126 mois. L'arrêt était en accord avec son rhumatologue. Elle a par la suite été perdue de vue.

**Tableau 6 : Autres causes d'arrêt de traitement.**

MTX	LEF	SSZ
5 projets de parentalité (4 femmes, 1 homme)	5 projets de grossesse	1 projet de grossesse
4 par souhait du patient pour raisons personnelles	3 par souhait du patient pour raisons personnelles	9 par souhait du patient pour raisons personnelles
1 rémission	1 progression structurale	
2 chirurgies programmées		
1 interaction médicamenteuse		
1 raison inconnue		

### **.C Principaux événements indésirables à l'origine d'arrêts de traitements.**

Pour chaque DMARD, les principaux effets secondaires à l'origine d'un arrêt de traitement sont présentés dans le tableau 7.

La survenue d'une intolérance digestive était l'effet indésirable le plus fréquemment responsable d'interruption de MTX et LEF.

Les cytolyses hépatiques étaient fréquemment responsables d'un arrêt du MTX, alors qu'elles étaient rares en cas de traitement par SSZ et LEF.

La SSZ était le DMARD occasionnant le plus de cytopénies. Sa toxicité hématologique était le principal effet secondaire responsable de son arrêt (6

neutropénies dont une agranulocytose, une thrombopénie, une cytopénie dont la nature n'a pu être précisée).

5 évènements infectieux ont justifié l'interruption du MTX tandis qu'aucun n'était à déplorer sous LEF ni SSZ. Il s'agissait de réactivation de tuberculose ganglionnaire chez deux patients.

Les manifestations allergiques étaient rares, néanmoins deux cas de toxidermies dont un syndrome DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) ont été observés sous SSZ.

3 suspicions de neuropathie périphérique ont été à l'origine d'un arrêt du LEF.

Parmi les autres causes d'arrêt, citons un arrêt de MTX en raison d'une oligospermie découverte au cours d'un bilan étiologique d'infertilité, et un arrêt de LEF dans les suites d'une thrombose veineuse profonde du membre inférieur.

**Tableau 7: Principaux effets secondaires à l'origine d'un arrêt de MTX, LEF et SSZ.**

	MTX n=144	LEF n=89	SSZ n=99
Arrêts pour intolérance, n	51	26	24
Troubles digestifs, n	<b>16</b>	<b>8</b>	4
HTA, n	0	4	0
Eruption cutanée, n	2	3	4
Alopécie, n	3	0	0
Pneumopathie, n	3	0	0
Cytopénies, n	1	3	<b>8</b>
Cytolyse, n	<b>17</b>	2	1
Allergies, n	1	1	3
Infection, n	5	0	0
Neuropathie périphérique, n	1	3	0
Autres, n	2	3	4

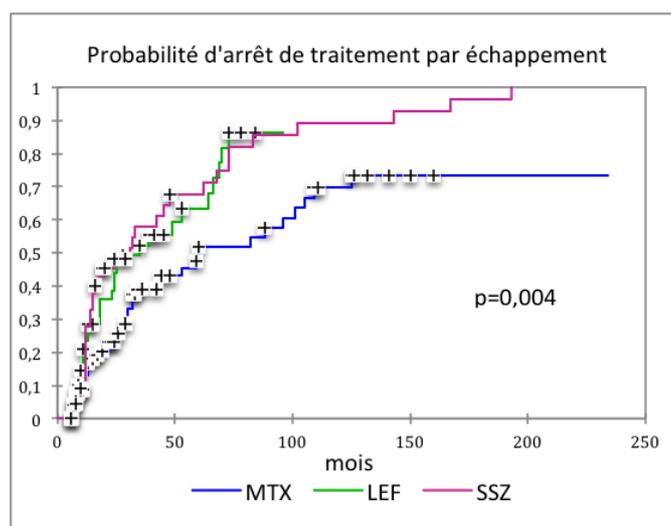
### .D Analyse des délais avant arrêt de traitement pour échec primaire, échappement ou intolérance.

Pour chaque DMARD, les durées de traitement avant arrêt pour échec primaire, échappement ou intolérance sont présentées dans le tableau 9.

**Tableau 8 : Durées de maintien des DMARDs en fonction de leurs causes d'arrêt.**

	MTX	LEF	SSZ
<b>Echec</b>			
Durée médiane, mois	5	5	5
Durée moyenne +/- DS, mois	4,5 +/- 1,4	4,5 +/- 1,6	4,6 +/- 1,4
<b>Echappement</b>			
Durée médiane, mois	28	18	18
Durée moyenne +/- DS, mois	37,1 +/- 32,4	27,6 +/- 22,0	41,7 +/- 46,6
<b>Effets indésirables</b>			
Durée médiane, mois	12	3,5	1,4
Durée moyenne +/- DS, mois	26,4 +/- 34,6	11,9 +/- 22,5	4,6 +/- 7,4

Les durées de traitement avant interruption pour échec primaire ou événement indésirable étaient similaires pour les trois DMARDs ( $p=0,088$ ,  $p=0,972$ ). En revanche, le MTX était maintenu plus longtemps que la SSZ et le LEF avant d'être interrompu pour échappement secondaire ( $p=0,004$ ) (figure 10).



**Figure 10 :** Courbe de survie d'arrêts pour échappement secondaire (MTX, LEF, SSZ).

## **.E Recherche de facteurs influençant le maintien thérapeutique.**

Le maintien de chaque DMARD a été analysé après ajustement sur l'âge au diagnostic, l'âge à l'introduction du DMARD, la durée d'évolution du rhumatisme, le sexe. Aucun de ces paramètres n'a eu d'influence sur le maintien du MTX, du LEF ou de la SSZ ( $p=0,2174$ ,  $p=0,7816$ ,  $p=0,8143$ ,  $p=0,8760$ ).

L'analyse n'a pu être réalisée en tenant compte du nombre d'articulations tuméfiées ou douloureuses, de l'importance du syndrome inflammatoire ou encore de la sévérité de l'atteinte dermatologique compte tenu du faible nombre de patients pour lesquels ces données étaient renseignées.

## DISCUSSION

### **.I. Principaux résultats.**

#### **.A Analyse de la population étudiée.**

Les caractéristiques démographiques de nos patients étaient comparables aux données de la littérature. La prévalence des comorbidités cardiovasculaires associées au RP était moindre que dans certaines séries de la littérature, dans lesquelles ont été rapportées jusqu'à 55% d'HTA, 32% de dyslipidémies, 23% de diabète de type 2 (21,22) . La prévalence des anticorps anti-CCP, celle du FR, et celle de l'antigène HLA B27 étaient similaires à celles proposées par différents auteurs.

#### **.B Analyses des prescriptions de MTX, LEF et SSZ.**

Avec 332 traitements analysés, notre cohorte est l'une des plus conséquentes parmi celles ayant évalué le maintien des DMARDs dans le RP.

Comme dans la littérature, le MTX était le DMARD le plus fréquemment prescrit. De manière intéressante, sa posologie moyenne était équivalente à celle observée dans l'étude MIPA (48).

Peu de nos patients ont reçu du LEF en première ligne (n=28). Dans la majorité des cas et comme dans la littérature, le LEF était proposé aux patients ayant déjà bénéficié d'un premier DMARD. Il est en effet apparu en 1999 comme une nouvelle option thérapeutique, particulièrement intéressante à proposer aux patients en échec des traitements jusqu'alors disponibles.

De manière peu surprenante, la durée d'évolution du RP à l'instauration du LEF était ainsi plus longue que celle observée l'instauration des autres DMARDs.

La question de l'intérêt ou non à utiliser un second DMARD après échec ou intolérance du premier peut être posée. Le maintien du MTX était similaire qu'il soit prescrit en première, deuxième ou troisième ligne de traitement. Les résultats concernant le LEF et la SSZ étaient identiques. Toutefois, le faible nombre de données disponibles permettant d'évaluer les réponses aux traitements, et l'absence de données d'évolution structurale ne nous permettent pas de discuter de l'intérêt ou non à proposer un second traitement conventionnel après arrêt du premier.

### **.C      Maintien thérapeutique du MTX.**

Dans la littérature, les études évaluant le maintien thérapeutique du MTX dans le RP sont peu nombreuses, et leurs résultats sont discordants.

L'interprétation des différences observées entre les études est souvent délicate, en particulier quand il ne s'agit pas d'essais randomisés. L'hétérogénéité des pratiques, liée à l'absence de critères d'activité validés et de stratégie thérapeutique établie, renforce les difficultés de comparaison.

Par ailleurs, ces études ont été menées à des périodes différentes. Quatre ont ainsi été réalisées avant 1999, tandis que trois d'entre elles, plus récentes, portent sur des traitements prescrits après 2000.

La période de réalisation d'une étude est un paramètre important à prendre en compte pour interpréter ses résultats.

Dans notre étude, nous avons montré que le maintien du MTX dépendait des possibilités d'alternative thérapeutique. Celui-ci diminuait à partir des dates d'AMM du LEF et de l'éтанercept, pouvant ainsi suggérer que le MTX était jusqu'alors poursuivi en l'absence d'autre traitement disponible.

Ces résultats sont néanmoins à interpréter avec précaution en raison de la différence de taille des effectifs comparés (33 traitements par MTX débutés avant

1999 contre 111 après, 60 traitements par MTX débutés avant 2003 contre 84 après), et de l'absence de comparaison entre les populations.

### **.1 Maintien du MTX avant 1999.**

Les résultats des études évaluant le maintien du MTX avant que le LEF ne soit disponible sont différents. Les durées médianes de maintien varient ainsi de 12 à plus de 36 mois (59–62). Dans notre étude, la durée médiane du MTX était de 43 mois lorsqu'il était débuté avant 1999 (n=33).

Nos résultats sont comparables à l'étude menée par Lacaille (59). Cette étude rétrospective avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance du MTX et des sels d'or dans le RP. 111 prescriptions réalisées entre 1971 et 1995, dont 43 de MTX, ont été analysées. La médiane de survie était supérieure à 3 ans ; les taux de maintien à 2 et 3 ans étaient de 73% et 63%.

En revanche, trois études rapportent un maintien inférieur au nôtre, les durées médianes de maintien étant estimées à 12, 16 et 21 mois (60–62).

Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées pour expliquer ces différences. Comme dans notre étude, le nombre de prescriptions de MTX était relativement faible (27 dans l'étude de Gomez-Vaquero, 63 dans l'étude d'Ujfalussy, 43 dans l'étude de Marguerie, 33 dans notre étude). Le MTX était utilisé à de plus faibles posologies, pouvant ainsi être à l'origine d'une insuffisance d'efficacité (7,5 à 15 mg par semaine dans l'étude de Gomez-Vaquero, 8,35 mg par semaine dans l'étude d'Ujfalussy, 15,8 mg par semaine dans notre cohorte). Par ailleurs, Le RP était possiblement plus actif dans l'étude de Gomez-Vaquero, comme peuvent le suggérer la plus longue durée d'évolution du RP et la plus grande proportion de formes polyarticulaires (en moyenne 10 ans d'évolution à l'instauration du MTX contre 4,5 ans dans notre étude, 72% de formes polyarticulaires contre 61% dans notre étude). Enfin, notre population était différente de celle de l'étude de Marguerie. En effet, la moitié des observations analysées concernaient des patients suivis en rhumatologie libérale (100 observations dont 50 de patients suivis en libéral, 41 prescriptions de MTX au total).

## **.2 Maintien du MTX à partir de 1999.**

Trois études plus récentes ont cherché à évaluer le maintien thérapeutique à long terme du MTX dans le RP. Les taux de maintien à 2 ans sont ainsi estimés entre 57 et 71% (63–65). Dans notre étude, le maintien du MTX était inférieur, sa durée médiane de maintien étant de 12 mois lorsqu'il était débuté après 1999 (n=111).

L'étude rétrospective de Malesci publiée en 2007 avait pour objectif de comparer les taux de maintien à 2 ans du MTX et du LEF dans le RP (63). Elle portait sur 44 prescriptions de MTX et 42 de LEF en monothérapies, débutées entre 2004 et 2006. Le taux de maintien du MTX à 2 ans était de 57%. Le faible nombre d'arrêts pour intolérance peut être l'un des facteurs explicatifs du meilleur maintien observé dans cette étude. La meilleure tolérance peut être liée à la posologie de MTX employée (8 mg par semaine), mais l'efficacité prolongée du MTX à cette posologie reste toutefois difficile à expliquer.

En 2010 est publiée une étude de Lie, cherchant à évaluer l'efficacité et le taux de maintien à 2 ans du MTX dans le RP (64). Les données ont été recueillies à partir du registre NOR-DMARD de 2000 à 2007. 430 patients porteurs de RP sont inclus dans cette étude observationnelle longitudinale. Le taux de maintien du MTX à 2 ans était de 65%. Les causes d'arrêts de traitement au delà de 12 mois ne sont pas détaillées. Notre plus faible effectif peut également expliquer en partie la différence observée.

L'étude la plus récente a fait l'objet d'une présentation au congrès de l'EULAR en 2013 (65). Il s'agit d'une étude longitudinale observationnelle cherchant à comparer l'efficacité du MTX, du LEF et de la SSZ dans le RP. Les données sont également issues du registre NOR-DMARD, et portent sur 1000 prescriptions de MTX de 2000 à 2012. Le taux de maintien du MTX était de 71% à 2 ans. L'importante différence de taille entre nos effectifs pourrait expliquer une partie de la différence observée et rend délicate la comparaison de nos résultats. L'activité du RP semble comparable dans nos deux populations. La posologie moyenne du MTX est par ailleurs similaire dans les deux études.

## **.D      Maintien thérapeutique du LEF.**

Dans l'essai randomisé contrôlé publié par Kaltwasser en 2012, 61% des 95 patients recevant le LEF poursuivaient leur traitement à 6 mois (55). Seules deux études se sont intéressées à l'évaluation du maintien thérapeutique du LEF à plus long terme dans le RP (63,65). Dans notre cohorte, la durée médiane de maintien du LEF était de 9 mois (n=89), le taux de maintien à 2 ans de 26%.

Nos résultats sont comparables à ceux présentés par Lie lors du congrès de l'EULAR en 2013 (65). 139 prescriptions de LEF ont été étudiées. Le taux de maintien du LEF était de 29% à deux ans. 47% de leurs patients sous LEF étaient en échec à au moins un DMARD (contre 26% dans notre cohorte). Dans notre étude, le maintien du LEF n'était pas modifié lorsqu'il était prescrit en deuxième ou troisième ligne, nos résultats restent donc similaires.

En revanche, dans l'étude de Malesci publiée en 2007, presque deux fois plus de patients poursuivaient leur traitement à 2 ans (55%). La taille des effectifs est différente (42 versus 89). Le manque de données permettant d'évaluer l'activité du RP, et la présence d'arrêts de traitements pour raisons inconnues dans l'étude de Malesci rend délicate la comparaison des résultats (63).

## **.E      Maintien de la SSZ.**

Dans notre étude, nous avons montré que le maintien de la SSZ diminuait lorsqu'une nouvelle option thérapeutique devenait disponible. Ceci pourrait rendre compte d'un certain manque d'efficacité de la SSZ, maintenue par défaut, en l'absence d'autre possibilité thérapeutique. Une fois encore, ces résultats sont à interpréter avec précaution en raison des différences d'effectifs, et de l'absence de comparaison des populations étudiées.

Dans les essais contrôlés randomisés, le taux de maintien de la SSZ à court terme (6 mois) variait de 58 à 90% (50,54). Quatre études se sont intéressées au maintien thérapeutique de la SSZ à plus long terme dans le RP (60–62,65). Leurs

résultats sont différents, les durées médianes de traitement variant de 6 mois à plus de 2 ans selon les auteurs. Pour trois d'entre elles, l'analyse portait sur des traitements prescrits avant 1999. Seule une étude plus récente analysait une cohorte de patients ayant débuté la SSZ entre 2000 et 2012.

Dans notre étude, la durée médiane de maintien de la SSZ était de 10 mois. Elle était estimée à 29 mois lorsque la SSZ était débutée avant 1999, et à 6 mois lorsqu'elle était initiée après (n=75). Le faible effectif des traitements débutés avant 1999 impose une interprétation prudente de nos résultats (n=23).

La durée médiane de maintien de la SSZ proposée par Gomez est de 6 mois (62). Cette étude publiée en 1996 avait pour objectif d'évaluer le maintien thérapeutique des principaux DMARDs utilisés dans le RP. 109 prescriptions ont été analysées, dont 34 de SSZ. Le RP était probablement plus actif dans leur population, avec une plus grande proportion de formes polyarticulaires et une plus longue durée d'évolution. La principale cause d'arrêt était la survenue d'évènements indésirables, ce qui n'était pas le cas dans notre étude, pouvant ainsi expliquer en partie le meilleur maintien observé dans notre cohorte.

Dans l'étude transversale publiée par Marguerie, la durée médiane de maintien de SSZ était estimée à 6 mois (61). La moitié des observations étaient issues de patients suivis en libéral, ce qui aurait pourtant pu prédire un maintien thérapeutique plus prolongé. Plus de traitements étaient interrompus pour intolérance, pouvant ainsi être à l'origine d'un moins bon maintien thérapeutique.

L'étude menée par Ujfalussy avait pour objectif de comparer l'efficacité, la tolérance et le maintien thérapeutique des principaux DMARDs, dans le RP et dans la polyarthrite rhumatoïde (60). 104 patients avec un RP ont été inclus de 1985 à 1999, permettant l'analyse de 44 prescriptions de SSZ. La durée médiane de maintien de SSZ était de 17 mois. La SSZ était plus fréquemment interrompue pour effets secondaires dans l'étude d'Ujfalussy que dans la nôtre, pouvant expliquer leur moins bon maintien thérapeutique.

L'étude la plus récente est celle de Lie, présentée au congrès de l'EULAR en 2013 (65). 40% de leurs patients poursuivaient la SSZ à 2 ans, contre une durée médiane de maintien de 6 mois dans notre étude (en cas de traitement débuté après 1999, n=75). 212 prescriptions de SSZ ont été analysées. L'analyse des causes d'arrêt pourrait apporter des éléments de réponse pour expliquer la différence des résultats observés.

## **.F Comparaison du maintien thérapeutique du MTX, du LEF et de la SSZ, et analyse des causes d'arrêt.**

Dans notre cohorte, le maintien du MTX était supérieur à celui du LEF et de la SSZ. Néanmoins, cette différence n'était pas retrouvée lorsque l'analyse était réalisée dans le sous-groupe de traitements débutés à partir de 2003.

Jusqu'à ce que l'éтанercept ne devienne disponible dans le traitement du RP en 2003, le MTX apparaît donc comme le DMARD doté du meilleur rapport «efficacité/tolérance». L'analyse des causes d'arrêt a montré que la proportion d'arrêt pour échec primaire ou échappement secondaire était identique pour les trois DMARDs, n'expliquant pas la différence de maintien en faveur du MTX. Le MTX était même plus souvent interrompu pour intolérance que la SSZ. En revanche, nous avons montré que le MTX était le DMARD pour lequel la durée de traitement avant arrêt pour échappement était la plus longue. Ceci peut expliquer que le maintien du MTX soit supérieur à celui des autres DMARDs jusqu'en 2003, date à partir de laquelle l'éтанercept représente une option thérapeutique efficace à l'origine d'une interruption plus rapide du MTX cas d'efficacité médiocre.

Cette hypothèse pourrait être confirmée en comparant les causes d'arrêt et les durées de traitement en cas d'échappement secondaire, avant et après 2003.

Une étude a comparé le maintien du LEF et du MTX dans le RP (63). Leurs résultats étaient similaires aux nôtres, ne montrant pas de différence de maintien entre ces deux molécules (analyse portant sur 86 prescriptions de 2004 à 2006, la moitié des patients étant naïfs de DMARD).

Seule une étude a comparé le maintien des trois DMARDS dans le RP (65). A deux ans, le maintien du MTX était supérieur à celui du LEF et de la SSZ. 1000 prescriptions de MTX, 212 de SSZ, et 139 de LEF ont été analysées. Nos effectifs plus faibles peuvent expliquer l'absence de différence retrouvée dans notre étude à partir de 2003. Un autre élément de réponse pourrait être la plus faible proportion de patients naïfs de DMARD à l'instauration du MTX (44% versus 71%).

Les dernières recommandations de la SFR et de l'EULAR pour le traitement du RP précisent qu'un traitement anti-TNF $\alpha$  peut être proposé, sauf exceptions, aux patients porteurs d'un RP périphérique après échec d'un premier DMARD (réponse inadéquate avec persistance d'arthrites actives) (30,31). Il est donc légitime de s'interroger pour savoir quel DMARD privilégier, et pour quels patients.

A notre connaissance, notre étude est la première à comparer le maintien thérapeutique du MTX, de la SSZ et du LEF lorsqu'ils sont prescrits en première ligne pour le traitement du RP.

Lorsqu'ils étaient prescrits en première ligne, le MTX et le LEF avaient un taux de maintien similaire. Seul le maintien de la SSZ était inférieur à celui du MTX. Le MTX, dont l'efficacité dans le RP a été débattue suite à la récente étude MIPA, apparaît donc doté d'une balance «bénéfice/risque» équivalente à celle du LEF, dont le niveau de preuve scientifique suite à l'étude TOPAS semble intéressant.

L'évolution de l'atteinte dermatologique n'a pu être analysée compte tenu d'un nombre important de données manquantes. Ce paramètre aurait été intéressant à étudier, puisque la sévérité de l'atteinte cutanée peut être l'un des critères de choix lors de l'initiation d'un premier DMARD, le MTX étant souvent préféré en cas de psoriasis étendu.

## **.G Analyse des principales causes d'arrêt.**

Les études analysant les causes d'arrêt à long terme du MTX, du LEF et de la SSZ dans le RP sont peu nombreuses, et leurs résultats sont variables. Dans la plupart d'entre elles, les auteurs ne distinguent pas les arrêts pour échec primaire de ceux pour échappement secondaire, regroupant ces deux motifs d'arrêt sous le terme «d'inefficacité ». Par ailleurs, le manque de critères validés pour définir la

réponse au traitement et la différence de période auxquelles ces études ont été réalisées rend délicate l'interprétation des résultats.

Dans notre étude, 37% des arrêts du MTX étaient liés à la survenue d'effets indésirables, contre 11 à 71% dans la littérature (63,64).

29% des arrêts de LEF étaient dus à la survenue d'effets indésirables, fréquence comparable aux données de la littérature (58,63).

En revanche, seul un quart des arrêts de traitement par SSZ étaient liés à la survenue d'événements indésirables, contre 41 à 56% dans la littérature (60–62).

Pour chaque DMARD, les principaux effets secondaires que nous avons observés sont similaires à ceux de la littérature. Seuls les arrêts de traitement pour suspicion de neuropathie périphérique imputable au LEF ne sont pas rapportés dans les études évaluant le maintien du LEF dans le RP, ni dans l'essai contrôlé randomisé de Kaltwasser (55,58,63). Plusieurs observations de polyneuropathies attribuées au LEF ont cependant été rapportées. Elles ont également fait l'objet d'une étude publiée en 2005, qui s'est intéressée aux polyneuropathies périphériques chez des patients suivis pour un rhumatisme inflammatoire chronique et traités par LEF (66). 785 patients ont été inclus. 1,3% d'entre eux ont présenté une polyneuropathie périphérique attribuée au LEF.

## **.II. Limites de l'étude.**

Le caractère rétrospectif de notre étude est à l'origine d'un nombre important de données manquantes. 35 dossiers ont été exclus de l'étude par manque d'informations. Dans notre cohorte, la présence ou non d'un psoriasis et son évolution sous traitement n'étaient renseignées que chez un faible nombre de patients, ne nous permettant pas d'évaluer l'efficacité de la SSZ, du LEF ni du MTX sur l'atteinte dermatologique. De la même manière, la réponse aux traitements sur le plan articulaire n'a pu être étudiée. La recherche de facteurs associés au maintien thérapeutique de chaque DMARD n'a pas pu prendre en compte plusieurs paramètres qui semblaient intéressants à étudier.

Dans notre étude monocentrique, les patients étaient sélectionnés suite à leur passage au centre hospitalier de Lille. Régulièrement, ils étaient adressés en consultation pour discussion thérapeutique après échec ou intolérance à au moins un DMARD, et pour avis quant à l'introduction d'un traitement anti-TNF $\alpha$ . Le mode de recrutement de nos patients est donc à l'origine d'un biais.

L'absence de critères validés pour le diagnostic et pour l'évaluation de la réponse au traitement a laissé une part importante à l'avis de l'expert.

### **.III. Conclusion**

Jusqu'à ce que l'étanercept ne devienne disponible dans le traitement du RP en 2003, le MTX est donc apparu dans notre étude comme le DMARD doté du meilleur rapport «efficacité/tolérance». Par la suite, son maintien thérapeutique a diminué, suggérant qu'il était jusqu'alors maintenu en l'absence d'autre option thérapeutique disponible, en dépit d'une efficacité médiocre.

Depuis 2003, le MTX, le LEF et la SSZ ont un maintien thérapeutique comparable, y compris lorsqu'ils sont prescrits en première ligne.

Nos résultats méritent d'être confirmés, en minimisant les biais présents dans notre étude. Les données d'efficacité restent à préciser, tant sur le plan articulaire que sur le plan dermatologique. L'analyse d'un plus grand nombre de prescriptions de première ligne semble nécessaire, et l'inclusion de patients suivis en rhumatologie libérale paraît également intéressante.

En pratique, la mise en place d'un système de recueil de données permettant un suivi prospectif des patients atteints de rhumatisme psoriasique, et plus largement de spondyloarthrite, pourrait être intéressante à développer. Des données concernant l'évolution dermatologique pourraient également y être mentionnées. Les dossiers informatisés pourraient être associés à ceux du réseau de soins Rhumatismes-Inflammatoires-Chroniques-Nord-Pas-De-Calais (réseau RIC-Nord-Pas-de-Calais), déjà en place dans la région depuis plusieurs années.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Ogdie A, Langan S, Love T, Haynes K, Shin D, Seminara N, et al. Prevalence and treatment patterns of psoriatic arthritis in the UK. *Rheumatol Oxf Engl*. 2013 Mar;52(3):568–75.
2. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis: a systematic review. *J Rheumatol*. 2008 Jul;35(7):1354–8.
3. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study. *J Rheumatol*. 2009 Feb;36(2):361–7.
4. Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, Khraishi MM, Thaçi D, Behrens F, et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Nov;69(5):729–35.
5. Henes JC, Ziupa E, Eisfelder M, Adamczyk A, Knaudt B, Jacobs F, et al. High prevalence of psoriatic arthritis in dermatological patients with psoriasis: a cross-sectional study. *Rheumatol Int*. 2014 Feb;34(2):227–34.
6. Ficco HM, Citera G, Cocco JAM. Prevalence of psoriatic arthritis in psoriasis patients according to newer classification criteria. *Clin Rheumatol*. 2014 May 8;
7. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis (PSA), an analysis of 220 patients. *Q J Med*. 1987 Feb;62(238):127–41.
8. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3(1):55–78.
9. Helliwell P, Marchesoni A, Peters M, Barker M, Wright V. A re-evaluation of the osteoarticular manifestations of psoriasis. *Br J Rheumatol*. 1991 Oct;30(5):339–45.
10. Fournié B, Viraben R, Durroux R, Lassoued S, Gay R, Fournié A. Psoriatic onycho-pachydermo-periostitis of the big toe. Anatomico-clinical study and physiopathogenic approach apropos of 4 cases. *Rev Rhum Mal Ostéo-Articul*. 1989 Sep;56(8-9):579–82.
11. Griffiths CEM, Barker JNWN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007 Jul 21;370(9583):263–71.
12. Marsal S, Armadans-Gil L, Martínez M, Gallardo D, Ribera A, Lience E. Clinical, radiographic and HLA associations as markers for different patterns of psoriatic arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 1999 Apr;38(4):332–7.

13. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2009 Feb 15;61(2):233–9.
14. Paiva ES, Macaluso DC, Edwards A, Rosenbaum JT. Characterisation of uveitis in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2000 Jan;59(1):67–70.
15. Queiro R, Torre JC, Belzunegui J, González C, De Dios JR, Unanue F, et al. Clinical features and predictive factors in psoriatic arthritis-related uveitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2002 Feb;31(4):264–70.
16. Alenius GM, Berglin E, Rantapää Dahlqvist S. Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) in psoriatic patients with or without joint inflammation. *Ann Rheum Dis*. 2006 Mar;65(3):398–400.
17. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2665–73.
18. Nossent JC, Gran JT. Epidemiological and clinical characteristics of psoriatic arthritis in northern Norway. *Scand J Rheumatol*. 2009;38(4):251–5.
19. Rosen CF, Mussani F, Chandran V, Eder L, Thavaneswaran A, Gladman DD. Patients with psoriatic arthritis have worse quality of life than those with psoriasis alone. *Rheumatol Oxf Engl*. 2012 Mar;51(3):571–6.
20. Jamnitski A, Symmons D, Peters MJL, Sattar N, McInnes I, McInnes I, et al. Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2013 Feb;72(2):211–6.
21. Horreau C, Pouplard C, Brenaut E, Barnetche T, Misery L, Cribier B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2013 Aug;27 Suppl 3:12–29.
22. Jamnitski A, Visman IM, Peters MJL, Boers M, Dijkmans BAC, Nurmohamed MT. Prevalence of cardiovascular diseases in psoriatic arthritis resembles that of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 May;70(5):875–6.
23. Dubreuil M, Rho YH, Man A, Zhu Y, Zhang Y, Love TJ, et al. Diabetes incidence in psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a UK population-based cohort study. *Rheumatol Oxf Engl*. 2014 Feb;53(2):346–52.
24. Raychaudhuri SK, Chatterjee S, Nguyen C, Kaur M, Jialal I, Raychaudhuri SP. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with psoriatic arthritis. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010 Aug;8(4):331–4.
25. Wong K, Gladman DD, Husted J, Long JA, Farewell VT. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum*. 1997 Oct;40(10):1868–72.

26. Buckley C, Cavill C, Taylor G, Kay H, Waldron N, Korendowych E, et al. Mortality in psoriatic arthritis - a single-center study from the UK. *J Rheumatol*. 2010 Oct;37(10):2141–4.
27. Ogdie A, Haynes K, Troxel AB, Love TJ, Hennessy S, Choi H, et al. Risk of mortality in patients with psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis and psoriasis: a longitudinal cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):149–53.
28. Freire M, Rodríguez J, Möller I, Valcárcel A, Tornero C, Díaz G, et al. Prevalence of symptoms of anxiety and depression in patients with psoriatic arthritis attending rheumatology clinics. *Reumatol Clin*. 2011 Feb;7(1):20–6.
29. McDonough E, Ayearst R, Eder L, Chandran V, Rosen CF, Thavaneswaran A, et al. Depression and anxiety in psoriatic disease: prevalence and associated factors. *J Rheumatol*. 2014 May;41(5):887–96.
30. Wendling D, Lukas C, Paccou J, Claudepierre P, Carton L, Combe B, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2014 Jan;81(1):6–14.
31. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, Ash Z, Marzo-Ortega H, van der Heijde D, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jan;71(1):4–12.
32. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*. 2004 Jul;50(7):2264–72.
33. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, Ritchlin CT, Van den Bosch F, Wellborne F, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis*. 2009 May;68(5):702–9.
34. Saurat J-H, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne J-P, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*. 2008 Mar;158(3):558–66.
35. Antoni CE, Kavanaugh A, van der Heijde D, Beutler A, Keenan G, Zhou B, et al. Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *J Rheumatol*. 2008 May;35(5):869–76.
36. Van der Heijde D, Kavanaugh A, Gladman DD, Antoni C, Krueger GG, Guzzo C, et al. Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through one year of treatment: Results from the induction and maintenance psoriatic arthritis clinical trial 2. *Arthritis Rheum*. 2007 Aug;56(8):2698–707.

37. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman D, van der Heijde D, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). *Ann Rheum Dis*. 2014 Apr 26;
38. Van der Heijde D, Fleischmann R, Wollenhaupt J, Deodhar A, Kiehl D, Woltering F, et al. Effect of different imputation approaches on the evaluation of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: results of the RAPID-PsA 24-week phase III double-blind randomised placebo-controlled study of certolizumab pegol. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):233–7.
39. Armstrong AW, Brezinski EA, Follansbee MR, Armstrong EJ. Effects of biologic agents and other Disease-Modifying Antirheumatic Drugs on cardiovascular outcomes in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review. *Curr Pharm Des*. 2014;20(4):500–12.
40. Helliwell PS, Taylor WJ, CASPAR Study Group. Treatment of psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis with disease modifying drugs -- comparison of drugs and adverse reactions. *J Rheumatol*. 2008 Mar;35(3):472–6.
41. Black RL, O'Brien WM, Vanscott EJ, Auerbach R, Eisen AZ, Bunim JJ. Methotrexate therapy in psoriatic arthritis; double-blind study on 21 patients. *JAMA J Am Med Assoc*. 1964 Sep 7;189:743–7.
42. Willkens RF, Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, Reading JC, Clements PJ, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 1984 Apr;27(4):376–81.
43. Scarpa R, Peluso R, Atteno M, Manguso F, Spanò A, Iervolino S, et al. The effectiveness of a traditional therapeutical approach in early psoriatic arthritis: results of a pilot randomised 6-month trial with methotrexate. *Clin Rheumatol*. 2008 Jul;27(7):823–6.
44. Abu-Shakra M, Gladman DD, Thorne JC, Long J, Gough J, Farewell VT. Longterm methotrexate therapy in psoriatic arthritis: clinical and radiological outcome. *J Rheumatol*. 1995 Feb;22(2):241–5.
45. Espinoza LR, Zakraoui L, Espinoza CG, Gutiérrez F, Jara LJ, Silveira LH, et al. Psoriatic arthritis: clinical response and side effects to methotrexate therapy. *J Rheumatol*. 1992 Jun;19(6):872–7.
46. Kragballe K, Zachariae E, Zachariae H. Methotrexate in psoriatic arthritis: a retrospective study. *Acta Derm Venereol*. 1983;63(2):165–7.
47. Dogra S, Mahajan R. Systemic methotrexate therapy for psoriasis: past, present and future. *Clin Exp Dermatol*. 2013 Aug;38(6):573–88.
48. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, Ibrahim F, Packham JC, McHugh NJ, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2012 Aug;51(8):1368–77.

49. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum.* 1996 Dec;39(12):2013–20.
50. Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, Huitfeldt B, Juhlin R, Veys E, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 1995 May;38(5):618–27.
51. Farr M, Kitas GD, Waterhouse L, Jubb R, Felix-Davies D, Bacon PA. Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a double-blind placebo-controlled study. *Br J Rheumatol.* 1990 Feb;29(1):46–9.
52. Fraser SM, Hopkins R, Hunter JA, Neumann V, Capell HA, Bird HA. Sulphasalazine in the management of psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol.* 1993 Oct;32(10):923–5.
53. Gupta AK, Grober JS, Hamilton TA, Ellis CN, Siegel MT, Voorhees JJ, et al. Sulfasalazine therapy for psoriatic arthritis: a double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol.* 1995 May;22(5):894–8.
54. Combe B, Goupille P, Kuntz JL, Tebib J, Lioté F, Bregeon C. Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a randomized, multicentre, placebo-controlled study. *Br J Rheumatol.* 1996 Jul;35(7):664–8.
55. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2004 Jun;50(6):1939–50.
56. Thami GP, Garg G. Leflunomide in psoriasis and psoriatic arthritis: a preliminary study. *Arch Dermatol.* 2004 Oct;140(10):1288–9.
57. Liang GC, Barr WG. Open trial of leflunomide for refractory psoriasis and psoriatic arthritis. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* 2001 Dec;7(6):366–70.
58. Behrens F, Finkenwirth C, Pavelka K, Štolfa J, Šipek-Dolnicar A, Thaçi D, et al. Leflunomide in psoriatic arthritis: results from a large European prospective observational study. *Arthritis Care Res.* 2013 Mar;65(3):464–70.
59. Lacaille D, Stein HB, Raboud J, Klinkhoff AV. Termination of disease modifying antirheumatic drugs in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2002 Apr;29(4):860–1.
60. Ujfalussy I, Koó E, Seszták M, Gergely P. Termination of disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis and in psoriatic arthritis. A comparative study of 270 cases. *Z Für Rheumatol.* 2003 Apr;62(2):155–60.
61. Marguerie L, Flipo R-M, Grardel B, Beaurain D, Duquesnoy B, Delcambre B. Use of disease-modifying antirheumatic drugs in patients with psoriatic arthritis. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* 2002 May;69(3):275–81.

62. Gómez-Vaquero C, Rodríguez-Moreno J, Ros S, Marcos R, Fiter J, Roig-Escofet D. Termination of disease-modifying drugs in psoriatic arthritis: study of 109 courses of treatment. *Br J Rheumatol.* 1996 Jun;35(6):564–7.
63. Malesci D, Tirri R, Buono R, La Montagna G. Leflunomide in psoriatic arthritis: a retrospective study of discontinuation rate in daily clinical practice compared with methotrexate. *Clin Exp Rheumatol.* 2007 Dec;25(6):881–4.
64. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Heiberg MS, Koldingsnes W, Rødevand E, et al. Effectiveness and retention rates of methotrexate in psoriatic arthritis in comparison with methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010 Apr;69(4):671–6.
65. Lie E, Fagerli K., Rodevand E, Kalstad S, Mikkelsen K, Wierod A, et al. Wich conventional DMARD to select in the treatment of psoriatic arthritis? Data from NOR-DMARD Treatment courses with methotrexate, sulfasalazine and leflunomide. Abstracts of the Annual European Congress of Rheumatology EULAR. June 12-15, 2013. Madrid, Spain. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jun;72 Suppl 3:A1–1118.
66. Metzler C, Arlt A, Gross W, Brandt J. Peripheral neuropathy in patients with systemic rheumatic diseases treated with leflunomide. *Ann Rheum Dis.* 2005 Dec;64(12):1798–800.



**AUTEUR : ELOY**

**Capucine**

**Date de Soutenance : 24 Juin 2014**

**Titre de la Thèse : Evaluation du maintien thérapeutique des principaux traitements de fond conventionnels utilisés dans le rhumatisme psoriasique, et analyse de leurs causes d'arrêts.**

**Thèse - Médecine - Lille 2014**

**Thèse d'exercice**

**DES de Rhumatologie**

**Mots-clés : rhumatisme psoriasique, DMARDs, traitements conventionnels, méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine, maintien thérapeutique.**

**Résumé :**

**Contexte:** Bien que largement prescrits en pratique quotidienne, peu de données démontrant l'efficacité et la tolérance des principaux DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs) utilisés dans le rhumatisme psoriasique (RP) sont disponibles. Notre objectif était d'évaluer le maintien thérapeutique du méthotrexate (MTX), du léflunomide (LEF) et de la sulfasalazine (SSZ) dans le RP périphérique oligo/polyarticulaire, et d'analyser leurs principales causes d'arrêt.

**Méthodes:** étude rétrospective incluant les patients suivis pour un RP périphérique au Centre Hospitalier de Lille entre 2001 et 2014, et ayant bénéficié de MTX, LEF ou SSZ. Les courbes de maintien thérapeutique ont été établies par la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test du log-rank. Les différents motifs d'arrêt de traitement ont été analysés.

**Résultats:** 190 patients ont été inclus, permettant l'analyse de 332 prescriptions de DMARDs: 144 de MTX, 89 de LEF, 99 de SSZ. Les durées médianes de maintien étaient de 14 mois pour le MTX, 9 mois pour le LEF, 10 mois pour la SSZ. Les taux de maintien du MTX et de la SSZ diminuaient significativement lorsqu'ils étaient prescrits à partir de 2003, date d'autorisation de mise sur le marché (AMM) du premier anti-TNF $\alpha$  disponible dans le RP ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,002$ ). Dans notre cohorte, le maintien du MTX était supérieur à celui du LEF et de la SSZ ( $p = 0,018$ ). Cette différence n'était pas retrouvée lorsque l'analyse était réalisée dans le sous-groupe de traitements débutés à partir de 2003 ( $p = 0,458$ ). Lorsqu'ils étaient prescrits en première ligne, le MTX et le LEF avaient un maintien similaire ( $p = 0,084$ ). Le MTX était principalement interrompu pour intolérance, la SSZ et le LEF pour échappement. Les fréquences d'arrêt pour échec, échappement ou intolérance étaient similaires pour les trois DMARDs ( $p = 0,4918$ ,  $p = 0,419$ ,  $p = 0,1087$ ). Les arrêts de traitement pour échappement survenaient plus tardivement sous MTX que sous LEF et SSZ ( $p = 0,004$ ). Pour chaque DMARD, le profil de tolérance était superposable aux données de la littérature.

**Conclusion:** Le maintien thérapeutique du MTX était meilleur que celui du LEF et de la SSZ. Néanmoins, cette différence n'a pas été retrouvée en comparant les traitements instaurés à partir de 2003, date d'AMM du premier anti-TNF $\alpha$  disponible pour le traitement du RP. Lorsqu'ils étaient prescrits en première ligne, le MTX et le LEF avaient un maintien thérapeutique similaire.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur René-Marc FLIPO

**Assesseurs:** Monsieur le Professeur Emmanuel DELAPORTE

Monsieur le Professeur Bernard CORTET

Monsieur le Professeur Vincent GOEB

*NOM Prénom de l'auteur*

Madame le Docteur Anne-Sophie SOUBRIER