



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

Polyarthrite rhumatoïde, mélanome et méthotrexate :
à propos de 6 observations

***Présentée et soutenue publiquement le 3 Décembre 2014 à 12heures
au Pôle Formation***

Par Sidonie Gardel-Bonne

JURY

Président : Monsieur le Professeur Laurent MORTIER

**Assesseurs : Monsieur le Professeur René-Marc FLIPO
Monsieur le Professeur Raymond GLANTENET
Madame le Docteur Sandrine MORELL-DUBOIS**

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur René-Marc FLIPO

Liste des abréviations

MCP	Métacarpophalangienne
IPP	Inter phalangienne proximale
MTX	Méthotrexate
PR	Polyarthrite rhumatoïde
Anti CCP	Anticorps anti protéine citrullinée
CRP	Protéine Réactive C
AAN	Anticorps anti-nucléaires
T	Taille
Ep	Epaisseur
VS	Vitesse de sédimentation

Table des matières

Résumé.....	1
Introduction.....	2
Principe général de l'étude.....	2
Données épidémiologiques et définition.....	2
Objectifs.....	7
Matériels et méthodes.....	8
Caractéristique de l'étude.....	8
Analyse de la littérature.....	8
Revue de cas.....	9
Résultats.....	11
Observations.....	11
Synthèse des observations.....	14
Critères de jugements.....	14
Discussion.....	16
<i>Force et faiblesse du travail</i>	16
<i>Revue de la littérature</i>	16
<i>Résultat principal et implication majeure</i>	17
Conclusion.....	20
Références bibliographiques.....	21

RESUME

Contexte: Le traitement de référence de la polyarthrite rhumatoïde est le méthotrexate. Cet anti métabolite présente une activité anti inflammatoire spécifique (10 à 25 mg/sem) justifiant de son utilisation large en monothérapie ou en association avec d'autres biothérapies dans le cadre de protocoles d'intensification thérapeutique. La survenue de mélanomes sous monothérapie par méthotrexate de patients atteints de PR soulève la question de l'imputabilité de ce traitement. L'objectif principal de notre étude a été de décrire la survenue de mélanomes malins chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités en monothérapie par méthotrexate et de rechercher dans la littérature les éléments d'imputabilité afin d'adapter la prise en charge des ces patients.

Méthode: Nous avons donc analysé et comparé aux données de la littérature 6 cas de patients atteints de polyarthrite rhumatoïdes ayant présenté une apparition ou la récurrence de mélanomes après l'introduction de leur traitement par méthotrexate.

Résultats: Nous avons observé 2 cas de mélanomes primitifs, 3 cas de lésions secondaires malignes de mélanomes primitifs antérieurs à la mise en route du traitement par méthotrexate et 1 cas de non récurrence. 4 mélanomes superficiels extensifs, 1 mélanome Choroïdien et 1 lentigo malin de Dubreuilh. La durée moyenne d'exposition au méthotrexate pour les 6 patients était de 18,2 mois [min 1 mois; max 35 mois].

Conclusion: Les articles étudiant des relations entre méthotrexate, mélanome et polyarthrite rhumatoïde sont peu nombreux. Entre 1997 et 2013 seuls 6 articles décrivaient les liens possibles entre ce traitement immunomodulateur et la survenue de mélanome chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Un article de 2008 portant sur une population australienne décrit une augmentation du risque relatif de mélanome sous méthotrexate chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde en comparaison avec la population générale. Notre étude soulève le bienfondé d'un observatoire spécifique avec une analyse croisée des registres de patients atteints de mélanomes et de ceux atteints de polyarthrite rhumatoïde qui pourrait ainsi évaluer un groupe plus important de patients. Suite aux données de la littérature, nous pouvons recommander chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde un bilan initial cutané précédent l'initiation du méthotrexate, puis un suivi dermatologique annuel ou plus rapproché, adapté à leurs facteurs de risques de mélanome.

INTRODUCTION

I. Principe général de l'étude

La prise en charge diagnostique et thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde a considérablement évolué au cours de ces dernières années. L'objectif principal est désormais d'induire une rémission clinique et de prévenir la dégradation radiographique. Pour cela il faut que la prise en charge soit le plus précoce possible et il est souvent nécessaire d'avoir recourt à des stratégies d'intensification thérapeutique. Le méthotrexate est le traitement de référence à l'échelon mondial de la polyarthrite rhumatoïde, il est considéré comme le médicament d'ancrage lorsque l'on veut envisager des associations thérapeutiques que ce soit avec un traitement de fond «classique» ou avec une biothérapie¹⁻³.

Si la survenue de mélanome sous biothérapie est décrite dans la littérature^{4 5} et donc la surveillance bien codifiée^{6,7}, aucune description ou mesure n'existe jusqu'à présent dans le cadre de l'utilisation du méthotrexate en monothérapie. Ainsi, aucune surveillance dermatologique particulière n'est à ce jour nécessaire lors d'un traitement par méthotrexate, or comme nous l'avons vu il constitue le traitement de référence dans le traitement précoce de la polyarthrite rhumatoïde. Cependant, Nous avons observé dans un centre l'apparition ou la récurrence de mélanomes chez six patients peu de temps après l'introduction de leur traitement par méthotrexate. Nous avons donc analysé et comparé ces 6 cas aux données de la littérature.

II. Données épidémiologiques et définition

Polyarthrite rhumatoïde

Incidence dans la population générale

La polyarthrite rhumatoïde est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. Sa prévalence est estimée entre 0,3 et 0,8 % de la population adulte. Son incidence en France est relativement faible : 8,8 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants en utilisant les critères de classification définis en 1987 par l'*American Rheumatism Association*. L'incidence augmente avec l'âge, elle est 4 fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme⁸.

Diagnostic

Le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde débutante est difficile et la nécessité d'une prise en charge précoce primordiale. Le consensus international actuel propose donc d'effectuer la démarche diagnostique en trois étapes (*tableau 1*)^{8,9 10} auxquelles se rajoutent les critères de classification 2010 ACR et L'EULAR (*tableau 2*).

<p>1ère étape : reconnaître un rhumatisme inflammatoire débutant pouvant correspondre à une PR (=PR« possible »). Ceci repose sur des arguments cliniques dont le meilleur est l'existence de deux articulations gonflées mais également un dérouillage matinal de plus de trente minutes sur les articulations périphériques et une douleur à la pression transverse des avant-pieds et des métacarpophalangiennes (squeeze test).</p>
<p>2ème étape : éliminer un autre rhumatisme inflammatoire défini</p>
<p>3ème étape : rechercher devant cette PR « probable » des éléments permettant de prédire l'évolution vers une polyarthrite chronique et destructrice.</p>

Tableau 1: Les trois étapes du diagnostic de polyarthrite rhumatoïde débutante⁹

Tableau 2: critères diagnostiques de polyarthrite rhumatoïde¹¹

<p>Les critères de classification 2010 ACR et l'EULAR ont été élaborés également dans un but diagnostique. Un patient doit avoir au moins une synovite clinique constatée par un expert rhumatologue et qui ne réponde pas à un autre diagnostic plus probable que la PR. Dans ce cas les critères à tester comportent 4 types d'items pondérés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - mode d'atteinte articulaire évaluée sur les articulations gonflées ou douloureuses à la pression ou encore sur l'imagerie pour les centres entraînés (IRM, échographie) ; la pondération dépend surtout du nombre et du type d'atteintes (petites ou grosses articulations) -sérologie : présence de facteur rhumatoïde ou d'ACPA et titre faible ou élevé (plus de 3 fois la limite supérieure de la normale) -inflammation biologique : VS ou CRP normale / anormale -durée des symptômes (synovite) de plus ou moins 6 semaines <p>Si le patient a un score d'au moins 6 sur 10 il répond au diagnostic de PR définie <i>Si le patient a des érosions radiologiques typiques de PR il répond également aux critères même si le score n'est pas validé</i></p>

Méthotrexate

Définition

Le Méthotrexate est un antimétabolite qui agit principalement sur le métabolisme de l'acide folique en inhibant de façon réversible la dihydrofolate-réductase et donc en bloquant la synthèse des purines nécessaires à la synthèse de l'ARN et de l'ADN. Par ailleurs, en inhibant la 5-amino-imidazole-4-carboxamide-ribonucléotide-transformylase, le méthotrexate libère de l'adénosine qui est un puissant anti-inflammatoire⁸.

Utilité du méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde et indications

Il constitue actuellement le traitement de référence de la Polyarthrite rhumatoïde ("Gold Standard") à l'échelon mondial. Il est actuellement commercialisé sous forme de comprimés sous le nom de Novatrex® ou de Méthotrexate®. Il existe également une forme injectable intramusculaire (Méthotrexate®, Ledertrexate®) et surtout sous-cutanée (Metoject®). Les recommandations de l'HAS 2007 proposent de débiter à la dose de 10 mg/semaine et d'augmenter cette posologie jusqu'à 20 voire 25 mg par semaine^{9,12}.

Mélanome

Définition

Le mélanome est une tumeur maligne qui se développe aux dépens des mélanocytes dont l'incidence augmente rapidement depuis 20 ans. Le risque de métastases augmente avec l'épaisseur du mélanome, d'où l'intérêt majeur d'un diagnostic précoce. La masse de la tumeur primitive évaluée par l'indice d'épaisseur de Breslow (*Figure 1*), et la présence de cellules tumorales dans le premier ganglion de drainage sont, à ce jour, les seuls éléments corrélés au risque évolutif. Le mélanome est une tumeur cutanée qui présente une immunogénicité et des relations complexes avec le système immunitaire ce qui explique que l'immunothérapie soit une voie attractive de traitement. On distingue classiquement 4 grands types de mélanome cutanés en fonction de leur aspect clinique, histopathologique et de leur mode de progression : le mélanome superficiel extensif ou SSM (Spreading Superficial Melanoma), le mélanome nodulaire, le mélanome acro-lentigineux, et le lentigo malin de Dubreuil auquel se rajoute les mélanomes choroïdiens, et les mélanomes muqueux et les mélanomes inclassables. Ces mélanomes ont des particularités épidémiologiques propres et des pronostics différents^{13,14}.

Incidence dans la population générale

Son incidence est en augmentation constante dans tous les pays développés. Les taux d'incidence standardisés sur la population mondiale sont estimés à 9,5 nouveaux cas pour 100 000 habitants chez la femme et 7,6 chez les hommes (sex-ratio de 0,8). Un gradient

d'incidence nord-sud est classiquement observé au sein des pays européens. Les facteurs de risque reconnus sont l'exposition solaire, un phototype clair et la présence d'un grand nombre de nævus. Les sujets à risque de mélanome sont définis par des facteurs de risque bien identifiés: plus les facteurs s'accumulent, plus le risque est élevé (*tableau 3*).

L'affirmation de la nature mélanocytaire de la lésion se fait par l'examen clinique, la dermoscopie et est complétée par l'analyse histologique si nécessaire. Un certain nombre de critères architecturaux et cytologiques permettent d'affirmer la malignité de la lésion et le pronostic est estimé par l'histologie (*tableau 4*).

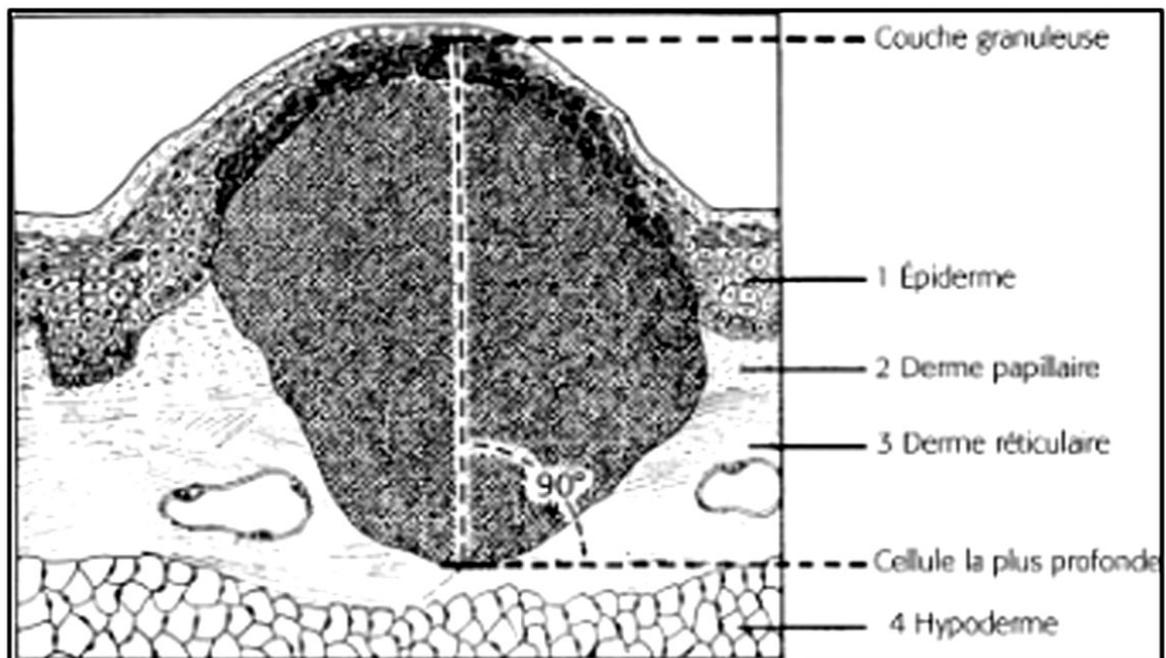


Figure 1: Indice de Breslow ¹⁵

1. des antécédents familiaux de mélanome
2. des antécédents personnels de mélanome : un individu ayant déjà présenté un mélanome a un risque au cours de sa vie d'environ 5 à 8 % d'en développer un second
3. une peau claire (RR 2,06 ; IC 1,68-2,52), des yeux bleus (RR 1,47 ; IC 1,28-1,69) et des cheveux de couleur claire en particulier un patient roux avec des éphélides multiples (RR 2,10 ; IC 1,80-2,45) et des cheveux roux (RR 3,64 ; IC 2,56-5,37)
4. un nombre élevé de nævus : le risque relatif est de 6,89 (IC 4,63-10,25) chez les sujets porteurs d'un grand nombre de nævus (101-120) en comparaison aux individus ayant moins de 15 nævus
5. un nombre élevé de nævus de grande taille
6. un nombre élevé de nævus atypiques : les sujets porteurs de plus de 5 nævus atypiques ont un risque 6 fois supérieur à ceux n'en présentant aucun (RR 6,36 ; IC 3,80-10,33)
7. des antécédents d'expositions solaires intenses, avec coups de soleil

Tableau 3: Marqueurs de risques de mélanome¹⁵

1. épaisseur tumorale selon Breslow : elle représente la mesure en millimètres au microscope de l'épaisseur maximale comprise entre la couche granuleuse de l'épiderme en haut et la cellule mélanique maligne la plus profonde. L'indice de Breslow (Figure1) constitue un facteur pronostique indépendant prédictif du risque de récurrence et de décès et il existe une corrélation quasi linéaire entre l'épaisseur tumorale et le délai moyen de survie
2. niveau d'invasion de Clark: correspond à l'invasion en profondeur dans le derme et hypoderme.
3. existence ou non d'une ulcération qui constitue un facteur pronostique péjoratif indépendant et qui minore artificiellement l'épaisseur tumorale initiale.
4. existence ou non et étendue de phénomènes de régression : disparition focale ou totale des mélanocytes tumoraux intraépidermiques et/ou dermiques avec présence de pigments et de cellules mononucléées dans le derme. La présence d'une régression peut conduire à la sous-évaluation de l'indice de Breslow
5. analyse des marges d'exérèse pour s'assurer de l'absence de résidu tumoral.
6. index mitotique

Tableau 4: Les paramètres anatomopathologique de la lésion¹⁵

Dépistage et prévention

La prévention du mélanome peut se faire à trois niveaux distincts : les campagnes de prévention primaire qui tentent de modifier les comportements à risque, la prévention secondaire en prenant en charge les précurseurs mélanocytaires. Enfin, la prévention tertiaire par le dépistage précoce des mélanomes avec des journées de dépistage annuelles qui permettent de sensibiliser et d'éduquer la population générale à l'autodétection. Chez les sujets à risque, la surveillance médicale régulière et répétée, doit s'associer à l'autosurveillance. Cette surveillance clinique, pour s'avérer efficace (c'est-à-dire permettre de dépister précocement une tumeur débutante), doit être réalisée au moins trois fois par an pour les sujets à risques et de façon annuelle pour la population générale. La photo-surveillance se révèle très utile et complémentaire à l'examen clinique pour toute la population.

Traitement du mélanome

Les options thérapeutiques sont définies en fonction de la localisation, du stade, de l'histologie et de l'état général du patient. La chirurgie est le traitement de référence du mélanome cutané non métastatique. Une immunothérapie adjuvante par interféron-alpha2a dispose d'une autorisation de mise sur le marché européenne pour les patients dits « à haut risque de récurrence » c'est-à-dire les patients atteints d'un mélanome dont l'indice de Breslow est supérieur à 1,5 mm sans atteinte ganglionnaire ni extension cutanée. Cette immunothérapie a pour principe de tenter de stimuler les défenses immunitaires du sujet contre le mélanome ¹⁶.

III. Objectifs

L'objectif principal de notre étude a été de répondre aux questions suivantes:

Faut-il prévoir une surveillance dermatologique plus particulièrement rapprochée chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par méthotrexate?

Faut-il éviter la mise sous méthotrexate chez des patients aux antécédents de mélanome?

L'objectif secondaire est de définir le rôle du médecin traitant dans la surveillance de ces patients.

MATERIELS ET METHODES

Caractéristique de l'étude:

Le principal intérêt de cette étude était d'étudier la revue de cas de patients atteints de PR traités par méthotrexate ayant eu un évènement de mélanome malin peu de temps après la mise en route de leur traitement immunomodulateur et de la comparer aux données retrouvées de la littératures.

Analyse de la littérature

Une revue de la littérature a été effectuée sur Pubmed utilisant des termes prédéfinis afin d'identifier les publications portant sur la polyarthrite rhumatoïde ayant un intérêt pour notre étude d'observation. Les articles retenus étaient rédigés en langue anglaise et publiés sur la période allant de 1997 à 2013. Tous les articles sur Pubmed utilisant les termes ou mots clefs : "rheumatoid arthritis", "melanoma", "Methotrexate", " cancer risk and rheumatoid arthritis" étaient inclus. Puis les articles lus étaient enregistrés dans la bibliothèque Zotero lorsqu'ils concordaient à la recherche ou apportaient des éléments nouveaux et utiles. Les articles datant d'avant 2001 n'étant pas accessibles par internet, ils ont été recueillis et étudiés directement dans les journaux au centre de documentation de l'hôpital Roger Salengro. Les articles portant sur les mélanomes apparaissant chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde mais ayant un traitement associant le méthotrexate à des biothérapies étaient exclus après lecture si les résultats ne portaient que sur l'association thérapeutique.

Revue de cas: 6 patients atteints de PR et ayant développé ou aggravé un mélanome sous méthotrexate

Caractéristiques de la population

Une revue de 7 cas de patients atteints de PR qui avaient développé ou aggravé un mélanome sous méthotrexate a été revue. Tous les patients provenaient d'un centre du Pas de Calais comprenant deux rhumatologues ayant travaillé en collaboration avec leurs confrères dermatologues et médecins traitants. Le critère d'exclusion retenu était l'utilisation d'un autre traitement de fond que le méthotrexate ou le méthotrexate en association avec

une biothérapie. Un cas traité par l'association méthotrexate et rémicade a donc été exclu de notre revue de cas nous amenant à l'étude de 6 cas.

Recrutement des données

Dans un premier temps les dossiers médicaux des patients étaient recueillis et relus puis la chronologie des pathologies reprise et les éléments manquant relevés. Les dermatologues des patients ont par la suite été contactés par courrier postal, afin d'obtenir les facteurs de risques et données anatomopathologiques des mélanomes de chaque patient. Nous avons ensuite comparé leurs réponses avec les éléments dont nous disposions et avons vérifié la correspondance des informations médicales, puis avons si besoin complété les données médicales déjà en notre possession. Enfin les diagnostics positifs des mélanomes et des PR affirmés pour chaque patients ont été vérifiés avec pour référence les critères de l'EULAR¹⁷ (*Tableau 2*) pour la pathologie rhumatologique et les indices anatomopathologiques et cliniques pour les tumeurs cutanées mélanocytaire^{14,15} (*tableau 3, 4 et 5*).

- I Mélanome in situ intraépidermique
- II Invasion discontinue du derme papillaire
- III Invasion de la totalité du derme papillaire
- IV Infiltration du derme réticulaire
- V Extension à l'hypoderme

Tableau 5: niveaux d'invasion de Clark¹⁴

Analyse

Les principaux renseignements nécessaires à notre étude étaient regroupés sous forme de tableau qui reprenait les principales données temporelles et thérapeutiques (*Tableau 6*).

Critère de jugement des résultats:

La durée moyenne d'exposition au traitement avant déclaration de l'évènement, le type de mélanome, le délai moyen avant l'apparition de l'évènement et le sexe des patients étaient les critères de jugements principaux.

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6
Age	né 1955	né 65	45	1931	65ans	1937
sexe	M	M	F	F	F	F
PR+	2005 anti CCP 78	2007 anti CCP248	2009AAN FR-antiCCP	1989 sero+	2010 sero-	2012 sero+
ATCD perso mélanome avant MTX	NON lésion pigmentée préexistente modif T et Ep	NON	OUI M mollet droit 99	OUI Mélanome choroïdien oculaire 2002	OUI	OUI
Durée Exposition MTX	sept 2005/juin 2007 15mg/sem 21 mois	mai 2012/ décembre 2012 7 mois	Nov 2009/ Oct 2010 11 mois	avril2004/ 2007 34 mois	sept2010 /aout 2013 35 mois	Aout 2012/ sept 2012 CI par Roussy 1 mois
intervalle entre début MTX et début apparition mélanome	5 mois	5 mois	9 mois avant lésions secondaires	22 mois	NA	0 mois
FDR mélanome	familiaux (mère)	NA	NA	NA	NA	NA
Mélanome	fev 2006: Mpectoral G type SSM Breslow 1,7mm Clark IV non ulcéré pas signe de régression indication gg sentinelle non retenue en RCP en raison du traitement immunosuppres seur	oct 2012 mélanome face lat G cou type SSM Breslow 0,78mm Clark III non ulcéré signes, de regression +	fev 99 M mollet Dt type SSM Breslow 0,85mm Clark III signe régression + lésion secondaire cervicale dte puis dorsale meta multiples ggR aout 2010	Mélanome choroïdien oculaire 2002 meta hep 2006	2007 Début de Mélanome de Dubreuil Aout cs 2010 exérese2013	avril 2001 mélanome coude droit type SSM de novo Breslow 0,95mm Clark III
Évolution	meta av 2007 décès juillet 2008	NA	décès octobre 2011	Décès 2007	NA	pas de nouvelle lésions maligne depuis

Tableau 6: Regroupement des données

RESULTATS

I. Observations

Cas numéro 1

Un homme de 52ans diagnostiqué pour sa polyarthrite rhumatoïde sur des polyarthralgies inflammatoires en décembre 2004 avec des anti CCP à 78, des transaminases normales, et une CRP à 2. On lui retrouve comme antécédent familial la notion de mélanome chez sa mère. Cliniquement, il présentait des arthralgies des poignets, des MCP, des IPP et du bord externe des 2 pieds avec un dérouillage matinal de 30 à 45 minutes ainsi que quelques cervicalgies. La scintigraphie osseuse qui revenait normale. Les radiographies ne montraient aucun pincement ou érosion. Le traitement initié était alors de la Salazopyrine puis du Méthotrexate à raison de 15mg/ semaine de Novatrex® de Septembre 2005 à Juin 2007 ce qui avait permis de le mettre en rémission.

Peu de temps après apparition d'un mélanome pectoral Gauche de type SSM, indice de Breslow 1,7mm et Clark IV, non ulcéré, sans signe de regression. L'indication du ganglion sentinelle n'a pas été retenue en RCP en raison du traitement immunosuppresseur qui exposait à des risques infectieux en cas de curage ganglionnaire. La question de la relation entre le méthotrexate et cette affection cutanée avait alors été posée avec un professeur de dermatologie et après revue de la littérature, aucun argument ne mettant en avant une possible relation avec le traitement, il avait été décidé que le bénéfice rendu cliniquement sur son rhumatisme était plus important et la décision du maintien du Novatrex® retenue. En Avril 2007 apparition de métastases osseuses vertébrales de D11 et L4, le méthotrexate était alors interrompu en juin 2007. Puis en juillet 2007 de métastases cérébrale, pulmonaire, et hépatique. Début de chimiothérapie par Fotemustine® en Août 2007, issue fatale en Juillet 2008.

Cas numéro 2

Un homme de 46ans, sans antécédents personnel ni familiaux de mélanome présentait une histoire de polyarthrite rhumatoïde débutant en 2007 avec comme marqueurs biologiques une VS à 9, une CRP négative, un Facteur Rhumatoïde à 96, et des AAN négatifs les radiologies étaient normales puis le patient était revu en rémission spontanée. En Mai 2012 suite à la rechute de sa polyarthrite rhumatoïde avec une VS à 15, une CRP à 11 un facteur rhumatoïde à 73 et des anti CCP à 248. Par ailleurs les radiographies retrouvaient une érosion de la tête du 5ème métacarpien devant la symptomatologie et les résultats radio-

biologiques évolutifs un traitement de fond par méthotrexate était initié. En Décembre 2012 le patient voyait apparaître une lésion de la face latérale Gauche du cou les résultats anatomocliniques retrouvaient un mélanome de type SSM, indice de Breslow 0,78mm et indice de Clark III, non ulcéré, avec présence de signes de régression. Prise en charge chirurgicale avec recoupe avec marge de 1cm et dépistage des parents au 1er degré étaient alors immédiatement initiés e le traitement par méthotrexate arrêté. En Septembre 2013 la polyarthrite était toujours en rémission spontanée.

Cas numéro 3

Une femme de 66ans aux antécédents personnels d'exérèse d'un mélanome du mollet droit en février1999, de type SSM, d'indice de Breslow 0,85mm, et d'indice de Clark III avec signe de régression. La patiente présente une polyarthrite rhumatoïde débutante révélée par un syndrome canalaire carpien en Octobre 2009. Sa biologie retrouve une NFS plaquettes normales, une VS à 58, une CRP à 61, une hyper alpha 1 et alpha 2 par ailleurs la sérologie rhumatoïde n'atteint pas le seuil de positivité de même que les anticorps anti-nucléaires à 1/80, les DNA natifs étaient négatifs et les anti CCP étaient retrouvés à un taux limite de 7,9. Devant une symptomatologie très évocatrice le méthotrexate était introduit en Novembre 2009 à raison de 8cp/semaine. En Août 2010 apparaissait une lésion secondaire cervicale droite de son primitif puis en septembre une métastase dorsale puis des métastases multiples pulmonaire et ganglionnaire, motivant l'arrêt du méthotrexate en Octobre 2010. Le dermatologue qui l'adresse en Septembre 2010 au chru de Lille évoque dans sa lettre une possible relation entre le traitement par méthotrexate et la diffusion métastatique 11ans plus tard. La patiente était immédiatement incluse dans le protocole d'essai thérapeutique BRIM 3. Issue fatale avec le décès de la patiente en Octobre 2011.

Cas numéro 4

Une femme de 68ans suivie pour une polyarthrite rhumatoïde séropositive débutée en 1989. La patiente avait bénéficié initialement d'un traitement par Acadione® puis en 1991 de chrysothérapie et Medrol®, en 1993 de Salazopyrine® et Cortancyl® avec en 1994 reprise de la chrysothérapie et Solupred®. La patiente présentait un mélanome choroïdien gauche traité par protonthérapie en juillet 2002. Dans un premier temps et devant sa polyarthrite mal contrôlée la question d'un changement du traitement de fond par méthotrexate n'était pas retenue compte tenu de l'affection oculaire. Une prise en charge pluridisciplinaire à l'Institut Calot ne retenait pas non plus l'instauration de l'Arava® qui restait un

immunosuppresseur. En avril 2004 devant une symptomatologie s'aggravant chez cette et compte tenu de l'inefficacité des traitements par sels d'or et de l'absence de données contre indiquant le méthotrexate, l'introduction du Novatrex® se révélait finalement nécessaire. L'amélioration clinique faisait ensuite perdre la patiente de vue pendant 3 ans. Elle reconsultait en août 2007 à la demande de l'Institut Curie en raison de métastases hépatiques de son mélanome nécessitant l'introduction d'un protocole vaccination, La patiente décédait de la progression de sa néoplasie en avril 2008.

Cas numéro 5

Une femme de 65 ans aux antécédents de lentigo de Dubreuil en 2007 était hospitalisée en Juillet 2012 pour bilan d'arthralgies inflammatoires. Le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde était retenu sur les données cliniques comprenant une poly synovite franche des poignets, Métacarpophalangiennes, Interphalangiennes proximales et quelques douleurs scapulaires, pour autant les anti CCP étaient négatifs. Elle était donc suivie pour sa polyarthrite rhumatoïde seronégative depuis 2010 et mise sous méthotrexate dès septembre 2010. Dès lors sa polyarthrite était en rémission sous Novatrex® depuis Septembre 2010. En Aout 2010 elle consulte pour la première fois son dermatologue pour un mélanome de Dubreuil de la joue gauche qu'elle ne revoit pour exérèse qu'en 2013 (patiente négligente). En Février 2013, l'anatomopathologie revient en faveur d'un mélanome malin et le méthotrexate est immédiatement arrêté en accord avec le dermatologue et le rhumatologue. Le traitement de fond est donc changé pour la Salazopyrine au long cours en reprenant une surveillance biologique tous les mois. En Aout 2014 il n'y avait pas eu de récurrence inflammatoire de la polyarthrite au remplacement du Novatrex® par la Salazopyrine ni de récurrence mélanodermique. Actuellement, pas de synovite, pas de réveil nocturne, pas de dérouillage matinal, une déformation douloureuse et peut être récente de l'IPD du majeur droit.

Cas numéro 6

Une patiente de 74 ans ayant un antécédent de mélanome de novo du coude droit en avril 2001 de type SSM, indice de Breslow 0,95mm et Clark III, présentait en juin 2012 des polyarthralgies diffuses évoluant depuis trois semaines avec œdème et gonflement des chevilles genoux poignets métacarpo-phalangiennes, corticosensibles, son fils était suivi à Amiens pour une polyarthrite rhumatoïde. Le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde séropositive était donc posé devant une VS à 65, une CRP à 25, un latex 56 Waaler rose 32 et

des anti CCP négatifs, les AAN élevés à 100. Un traitement par méthotrexate était donc débuté en Août 2012. Sur demande de l'institut Gustave Roussy devant les antécédents de mélanome de la patiente le traitement immunosuppresseur était interrompu dès septembre 2012 et un relais effectué par Salazopyrine® jusqu'en mars 2013 puis arrêté en raison d'une pancytopenie sans autre introduction de traitement de fond pour sa polyarthrite rhumatoïde. Le suivi dermatologique ne retrouve aucune récurrence mélanomique depuis.

II. Synthèse des observations

Nous avons observé: deux cas de mélanomes primitifs, trois cas de lésions secondaires malignes de mélanomes primitifs antérieurs à la mise en route du traitement par méthotrexate et un cas d'une patiente dont l'exposition au méthotrexate a été interrompue immédiatement à la demande de l'institut Gustave Roussy, n'a pas présenté de nouvel événement tumoral malgré ses antécédents. Les deux cas primitifs étaient chez des hommes tandis que les lésions secondaires étaient chez des femmes.

Un cas de mélanome de Dubreuil d'évolution plus lente et apparaissant chez les sujets plus âgés était observé. Une patiente présentait un mélanome choroïdien qui est d'évolution différente des quatre types de mélanomes cutanés plus classiques.

III. Critères de jugements

La durée moyenne d'exposition au méthotrexate pour les 6 patients était de 18,2 mois [min 1 mois; max 35 mois]. Le type de mélanome déclarés par les patients retrouvait: 4 mélanomes superficiels extensifs ou SSM, 1 mélanome choroïdien et 1 lentigo malin de Dubreuil.

Un seul antécédent familial était retrouvé mais les antécédents familiaux n'ont pas été retrouvés pour les autres patients. Le délai moyen d'apparition de l'évènement mélanome après le début d'exposition au méthotrexate était de 5 mois pour les 2 cas d'apparitions de primitif, tandis que les lésions secondaires apparaissaient après une moyenne de 15,5 mois de traitement par méthotrexate. Il est apparu que sur les 6 cas de mélanomes 2 cas étaient déclarés chez des sujets de sexe masculins, contre 4 femmes.

Biais observés

Les phototypes et antécédents familiaux ou la notion d'exposition solaire n'ont pas été retrouvés pour tous les patients, cependant les facteurs de risques de mélanomes

comprennent ces critères d'une importance majeure, les patients étudiés présentaient donc peut être un risque personnel accru séparément de leur pathologie rhumatismale et de leur traitement de fond. Les différents types histologiques retrouvés dans nos cas: mélanome choroïdien, lentigo malin de Dubreuil et mélanome cutané n'ont pas la même évolution pronostique. Par ailleurs le nombre et la qualité des données de la littérature retrouvées dans pubmed sont très limités dans ce thème et notre petite série de cas ne peut permettre de conclure de façon définitive la question.

DISCUSSION

Force et faiblesse du travail

La mise en cause du méthotrexate comme pouvant augmenter le risque de mélanome chez les patients atteints de polyarthrite n'avait jusqu'alors jamais véritablement été étudiée hors biothérapie. Cette analyse bien qu'unicentrique de quelques cas permet de soulever la problématique et a permis une revue de la littérature afin d'ouvrir des questionnements et de proposer des issues thérapeutiques.

Revue de la littérature

Risque de cancer dans la population polyarthrite rhumatoïde

Le risque général de voir apparaître un cancer lorsqu'on est atteint de polyarthrite rhumatoïde semble être augmenté selon l'étude de *Beauparlant et al.* qui décrit une augmentation du risque de cancer à type de lymphome chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde mais sans spécificité pour le mélanome¹⁸. En 1996, *Mellemkjaer et al.* retrouvent dans leur étude "cancer et polyarthrite rhumatoïde" un risque augmenté pour les cancers cutanés non mélanocytaires, les cancers du poumons et un risque diminué pour les cancers colorectaux et du sein sans notion de risque accru de mélanome dans la population de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde¹⁹. Par ailleurs en 2005 *Chakravarty et al.*⁵ ne concluent pas à une augmentation du risque de cancer dans les populations atteintes de polyarthrite rhumatoïde mais décrivent une augmentation du risque de cancers cutanés non mélanocytaires lorsque le méthotrexate est en association avec un anti TNF mais non lorsqu'il est utilisé en monothérapie. Ces données sont reprises dans la méta analyse de 2008 de *Smitten et al.*²⁰ qui retrouve un risque deux fois supérieur de lymphome Hodgkinien (95% IC 1,80 à 2,39) et un risque plus élevé de développer un cancer du poumon (95% IC 1,43 à 1,87) chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde en comparaison à la population générale. Par ailleurs il semble que le risque de cancer colorectal soit diminué (95% IC 0,65 à 0,90) de même que pour risque de cancer du sein (95% IC 0,79 à 0,90) chez les patients atteints de PR par rapport à la population générale. Le risque global de cancer dans la population polyarthrite rhumatoïde était donc retrouvé 1 fois supérieur par rapport à la population générale (95% IC 1,01 à 1,09)²⁰.

Risque de mélanome dans la population générale

L'incidence du mélanome est en augmentation naturelle. L'évolution épidémiologique du mélanome retrouve une incidence qui a augmenté chez l'homme et la femme au cours des dernières décennies. En France, le taux d'augmentation a été estimé à 5,9 % par an chez l'homme et 4,3 % chez la femme entre 1978 et 2000. La mortalité spécifique du mélanome a connu pour sa part une progression de 2,9 % par an durant cette même période chez l'homme et de 2,2 % chez la femme ¹⁴.

Risque de mélanome dans la population atteinte de polyarthrite rhumatoïde traitée par méthotrexate

Très tôt déjà deux lettres publiées dans le Journal of Rheumatology, rapportent des évènements de mélanomes chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïdes traités par méthotrexate et ayant développés des mélanomes sous traitement immunosuppresseur. Ainsi, *Jeannou et al.* décrivent en 97 deux cas de mélanomes apparaissant chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et après 5 ans de traitement par méthotrexate. Dans l'année qui suit *Potter et al* décrivent le cas d'un patient présentant des mélanomes multiples après 5 ans de thérapie par méthotrexate ^{21 22}.

L'article de *Buchbinder et al.*²³ après l'évaluation d'une cohorte de 459 patients atteints de polyarthrite rhumatoïdes traités par méthotrexate suivie sur une moyenne de 9,3 ans et comparée à la population générale conclut à un risque de mélanome augmenté par 3 [95% CI 1,2– 6,2] dans la population malades traités et supporte les cas décrits en 1997 et 1998. Dans une étude Suédoise comparant 42198 patients atteints de PR naïve de traitements anti TNF, 113 cas de mélanomes étaient recensés dans le groupe « PR naïve » contre 393 cas dans la population contrôle qui elle, comptait 162743 sujets, conférant un hazard ratio à 1,2 (IC95%: 0,9-1,5) non significatif ²⁴.

Par ailleurs, une revue de la littérature comportant l'analyse de 6 études de cohortes, 7 méta analyses et 4 études randomisées reporte l'existence d'un risque plus élevé dans un registre Australien ^{25 23 25} mais pas dans les autres populations.

Le méthotrexate dans le mélanome

Quelques articles décrivent l'utilisation du méthotrexate dans la prise en charge du mélanome ²⁷ ou en intralésionnel pour une métastase de mélanome ²⁸. Cependant la seule AMM reconnue à ce jour pour l'immunothérapie est l'utilisation d'INFalpha 2. La chimiothérapie de référence reste la dacarbazine (Déticène[®]), mais des changements de stratégies thérapeutiques apparaissent avec l'arrivée des anti RAF et immunothérapie. Deux

anti RAF sont commercialisés et ont l'AMM depuis environ dans le mélanome métastatique: le vémurafénib et le dabrafénib^{29,30 31}. L'ipilimumab détient quant à lui, l'AMM pour les mélanomes métastatiques en première ou deuxième ligne pour les mélanomes non BRAF mutés.

Résultat principal et implication majeure

Les articles rapportant ou étudiant des relations entre méthotrexate et cancers, polyarthrite rhumatoïde et cancers et plus particulièrement le mélanome sont très peu nombreux.

Entre 1997 et 2013 seuls 6 articles décrivaient plus particulièrement les liens possibles entre ce traitement immunomodulateur et la survenue de mélanome chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Etudes confortant l'hypothèse d'un risque augmenté

Un seul article reporte une augmentation du risque de mélanome sous méthotrexate chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde en comparaison avec la population générale.

Cette étude de 2008 compare deux cohortes d'une population Australienne formées de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par méthotrexate et la population générale^{23 32}. Deux articles rapportaient des cas de mélanomes chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par méthotrexate. Un cas développait des mélanomes multiples après 5 années de traitement par méthotrexate²¹, un second cas exposé pendant 5ans au méthotrexate, développait un mélanome métastatique fatal malgré l'arrêt immédiat du traitement immunosuppresseur. Enfin, le troisième cas rapportait la survenue d'un mélanome de la jambe gauche après 6 ans de traitement par méthotrexate dans le cadre de sa polyarthrite rhumatoïde²².

Etudes ne montrant pas d'augmentation du risque

Dans l'étude de *Raashou et al.* les résultats pour un risque accru de mélanome dans la population atteinte de polyarthrite rhumatoïde n'étaient pas significatifs Le problème de cette étude étant le manque de détails sur les traitements reçus par la branche "naïve de traitement anti TNF" qui serait volontiers interprété comme traitement par méthotrexate mais aucun détail n'a été retrouvé sur leur traitement²⁶. De même la revue de la littérature de *Kathren et al.*²⁶ reporte l'existence d'un risque plus élevé dans un registre australien mais pas dans les autres populations.

CONCLUSION

Ainsi, notre étude amène 6 cas en plus des 3 décrits en 1997 et 1998 qui soulevaient déjà intérêt d'une étude sur une large cohorte afin d'identifier le rôle du méthotrexate dans le développement du mélanome chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Notre étude soulève le bienfondé d'un observatoire spécifique avec une analyse croisée des registres de patients atteints de mélanomes et de ceux atteints de polyarthrite rhumatoïde qui pourrait être intéressante et nous apporter plus de détails dans des populations plus importantes quantitativement.

Aux vues des résultats de la littérature nous pouvons recommander chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde un suivi dermatologique annuel, identique à celui de la population générale mais ce suivi est trop peu souvent réalisé. Ces recherches mettent en lumière l'attention plus particulière à porter à la surveillance des sujets à haut risque (antécédents familiaux de mélanome, phototype claire, naevus multiples) qui implique une surveillance médicale tri annuelle devant s'associer à l'auto surveillance.

Lorsque le choix d'instaurer un traitement par méthotrexate est retenu chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, une première consultation dermatologique faisant le bilan cutané pré thérapeutique et permettant d'éduquer le patient à l'auto surveillance semble primordiale. Par ailleurs, pour les patients aux antécédents de mélanomes, il s'avère nécessaire de poser l'indication d'instaurer le traitement par méthotrexate au cas par cas et en concertation pluridisciplinaire rhumatologue, dermatologue, tout en mesurant les bénéfices/risques - qualité de vie/ durée de vie. Dans la prise en charge multidisciplinaire de la polyarthrite rhumatoïde, le dermatologue doit donc être considéré comme faisant partie intégrante des différents acteurs médicaux.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Sany J. Polyarthrite Rhumatoïde de l'adulte. , . *John Libbey Ed Paris* pp 171–272 (2003).
2. Bannwarth, B., Labat, L., Moride, Y. & Schaeferbeke, T. Methotrexate in rheumatoid arthritis. An update. *Drugs* **47**, 25–50 (1994).
3. Berthelot JM, Combe B. Efficacité, tolérance et maintien du méthotrexate dans le traitement des polyarthrites rhumatoïdes. ; : *Rev. Rhum.* 2002 **69 (suppl.2)**, 34–43 (2002).
4. Maria, M. A. *et al.* Cutaneous melanoma in patients in treatment with biological therapy: Review of the literature and case report. *Dermatol. Online J.* **17**, (2011).
5. Chakravarty, E. F., Michaud, K. & Wolfe, F. Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors. *J. Rheumatol.* **32**, 2130–2135 (2005).
6. Sibia J. . Anti-TNF et risque de néoplasie 'solide'. *Lett. Rhumatol.* **311 (suppl)**, 8–10 (2005).
7. Furst, D. *et al.* Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor ? (TNF?) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2005. *Ann. Rheum. Dis.* **64**, iv2–iv14 (2005).
8. Combe B, F. R. Etudes approfondies des polyarthrites et maladies systémiques POLYARTHRITE RHUMATOÏDE DE L'ADULTE : TRAITEMENT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE DE L'ADULTE. (2011).
9. Combe B. DIU Web Etudes appr ofondies des polyarthrites et maladies systémiques,POLYARTHRITE RHUMATOÏDE : CLINIQUE ET DIAGNOSTIC. (2011).

10. Combe, B. *et al.* EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann. Rheum. Dis.* **66**, 34–45 (2007).
11. Aletaha, D. *et al.* 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann. Rheum. Dis.* **69**, 1580–1588 (2010).
12. HAS 2007. traitements de fonds de la polyarthrite rhumatoïde.
13. GROB J.-J. , RICHARD M.-A. & GAUDY-MARQUESTE C. Mélanome cutané. *Thérapeutique Dermatologique* (2012). at <<http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1214>>
14. Gaudy-Marqueste, C., Monestier, S. & Grob, J.-J. Mélanome. *EMC - Dermatol.* **2**, 1–14 (2007).
15. CEDEF. in *Annales de dermatologie et vénéréologie* **139**, issue **11**, supplément, A150–A157 (2012).
16. Grob, J. J. *et al.* Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. *Lancet* **351**, 1905–1910 (1998).
17. Kay, J. & Upchurch, K. S. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatol. Oxf. Engl.* **51 Suppl 6**, vi5–9 (2012).
18. Beuparlant, P., Papp, K. & Haraoui, B. The incidence of cancer associated with the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* **29**, 148–158 (1999).
19. Mellekjær, L. *et al.* Rheumatoid arthritis and cancer risk. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* **1990 32A**, 1753–1757 (1996).
20. Smitten, A. L., Simon, T. A., Hochberg, M. C. & Suissa, S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* **10**, R45 (2008).

21. Jeannou, J., Goupille, P. & Valat, J. P. Association of methotrexate, rheumatoid arthritis, and melanoma in 2 patients. *J. Rheumatol.* **24**, 1444–1445 (1997).
22. Potter, T., Hardwick, N. & Mulherin, D. Multiple malignant melanomas in a patient with RA treated with methotrexate. *J. Rheumatol.* **25**, 2282–2283 (1998).
23. Buchbinder, R. *et al.* Incidence of melanoma and other malignancies among rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Arthritis Rheum.* **59**, 794–799 (2008).
24. Raaschou, P., Simard, J. F., Holmqvist, M., Askling, J. & for the ARTIS Study Group. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden. *BMJ* **346**, f1939–f1939 (2013).
25. Methotrexate increases incidence of melanoma in rheumatoid arthritis patients. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* **1**, 475–477 (2008).
26. Krathen, M. S., Gottlieb, A. B. & Mease, P. J. Pharmacologic immunomodulation and cutaneous malignancy in rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis. *J. Rheumatol.* **37**, 2205–2215 (2010).
27. Leahy, M. F., Silver, H. K., Klimo, P. & Hall, T. C. Treatment of advanced malignant melanoma with high dose methotrexate and folinic acid rescue. *Med. Pediatr. Oncol.* **10**, 151–156 (1982).
28. Moye, M. S., Clark, A. H., Legler, A. A., Milhem, M. M. & Van Beek, M. J. Intralesional Methotrexate for Treatment of Invasive Squamous Cell Carcinomas in a Patient Taking Vemurafenib for Treatment of Metastatic Melanoma. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* (2014). doi:10.1200/JCO.2013.50.2880
29. Sáez-Ayala, M. *et al.* Directed phenotype switching as an effective antimelanoma strategy. *Cancer Cell* **24**, 105–119 (2013).
30. Nihal, M., Wu, J. & Wood, G. S. Methotrexate inhibits the viability of human melanoma cell lines and enhances Fas/Fas-ligand expression, apoptosis and response to

- interferon-alpha: Rationale for its use in combination therapy. *Arch. Biochem. Biophys.* **563**, 101–107 (2014).
31. ASCO. Mélanome métastatique : une nouvelle thérapie ciblée dans l'arsenal thérapeutique. in (2012).
32. Salmon, P. J., Chan, W. C., Griffin, J., McKenzie, R. & Rademaker, M. Extremely high levels of melanoma in Tauranga, New Zealand: possible causes and comparisons with Australia and the northern hemisphere. *Australas. J. Dermatol.* **48**, 208–216 (2007).

AUTEUR : Nom : GRARDEL-BONNE

Prénom : SIDONIE

Date de Soutenance : 3 Décembre 2014

Titre de la Thèse : "Polyarthrite rhumatoïde, mélanome et méthotrexate: à propos de 6 observations"

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : Rhumatologie, Dermatologie, Médecine générale

DES : Médecine générale

Mots-clés : polyarthrite rhumatoïde, mélanome, méthotrexate

Résumé :

Contexte: Le traitement de référence de la polyarthrite rhumatoïde est le méthotrexate. Cet anti métabolite présente une activité anti inflammatoire spécifique (10 à 25 mg/sem) justifiant de son utilisation large en monothérapie ou en association avec d'autres biothérapies dans le cadre de protocoles d'intensification thérapeutique. La survenue de mélanomes sous monothérapie par méthotrexate de patients atteints de PR soulève la question de l'imputabilité de ce traitement. L'objectif principal de notre étude a été de décrire la survenue de mélanomes malins chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités en monothérapie par méthotrexate et de rechercher dans la littérature les éléments d'imputabilité afin d'adapter la prise en charge des ces patients.

Méthode: Nous avons donc analysé et comparé aux données de la littérature 6 cas de patients atteints de polyarthrite rhumatoïdes ayant présenté une apparition ou la récurrence de mélanomes après l'introduction de leur traitement par méthotrexate.

Résultats: Nous avons observé 2 cas de mélanomes primitifs, 3 cas de lésions secondaires malignes de mélanomes primitifs antérieurs à la mise en route du traitement par méthotrexate et 1 cas de non récurrence. 4 mélanomes superficiels extensifs, 1 mélanome Choroïdien et 1 lentigo malin de Dubreuilh. La durée moyenne d'exposition au méthotrexate pour les 6 patients était de 18,2 mois [min 1 mois; max 35 mois].

Conclusion: Les articles étudiant des relations entre méthotrexate, mélanome et polyarthrite rhumatoïde sont peu nombreux. Entre 1997 et 2013 seuls 6 articles décrivaient les liens possibles entre ce traitement immunomodulateur et la survenue de mélanome chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Un article de 2008 portant sur une population australienne décrit une augmentation du risque relatif de mélanome sous méthotrexate chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde en comparaison avec la population générale. Notre étude soulève le bienfondé d'un observatoire spécifique avec une analyse croisée des registres de patients atteints de mélanomes et de ceux atteints de polyarthrite rhumatoïde qui pourrait ainsi évaluer un groupe plus important de patients. Suite aux données de la littérature, nous pouvons recommander chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde un bilan initial cutané précédent l'initiation du méthotrexate, puis un suivi dermatologique annuel ou plus rapproché, adapté à leurs facteurs de risques de mélanome.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le professeur Laurent MORTIER

Assesseurs : Monsieur le professeur René-Marc FLIPO

Monsieur le professeur Raymond GLANTENET

Madame le docteur Sandrine MORELL-DUBOIS