

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Persistance du méthotrexate après initiation d'un premier biomédicament
dans la polyarthrite rhumatoïde : L'étude RETRO-RIC2**

Présentée et soutenue publiquement le 8 juin 2020 à 16 h
au Pôle Formation
par **Adrien TONIONE**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur René-Marc FLIPO

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Vincent GOEB

Monsieur le Professeur Julien PACCOU

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Guy BAUDENS

Avertissement

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

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
Anti-CCP	Anticorps anti peptides cycliques citrullinés
Anti-TNFα	<i>anti-Tumor Necrosis Factor alpha</i>
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPP	Comité de Protection des Personnes
CTC	Corticoïdes
DAS 28	<i>Disease Activity Score 28</i>
DS	Déviation standard
FR	Facteur Rhumatoïde
IC	Intervalle de confiance
IMC	Indice de masse corporelle
MTX	Méthotrexate
PR	Polyarthrite rhumatoïde

Table des matières

1- RÉSUMÉ.....	2
2- INTRODUCTION.....	4
3- MÉTHODES.....	7
1. Patients.....	7
2. Persistance du MTX à posologie inchangée.....	8
3. Facteurs influençant la persistance du MTX.....	9
4. Evolution de la prescription de MTX dans la population d'intérêt :	10
5. Statistiques	11
6. Ethique :.....	11
4- RÉSULTATS	12
1. Patients.....	12
2. Motifs d'arrêt et de diminution du MTX	15
3. Persistance du MTX à posologie inchangée.....	17
4. Facteurs influençant la persistance du MTX.....	18
a. Type de biomédicament	18
b. Voie d'administration du MTX à l'inclusion	19
5. Evolution de la prescription de MTX dans la population d'intérêt	20
5- DISCUSSION.....	22
6- RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	28

1- RÉSUMÉ

Introduction : L'utilisation du méthotrexate (MTX) en pratique courante à l'initiation d'un premier biomédicament dans la polyarthrite (PR) apparaît sous optimale. A notre connaissance, il n'existe pas de données sur la persistance du MTX après initiation d'un premier biomédicament dans la PR. L'étude Retro-RIC2, multicentrique et rétrospective, a été conduite afin de préciser les modalités d'utilisation en pratique courante du MTX chez les patients atteints de PR lors de l'introduction d'un premier biomédicament. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la persistance à un an du MTX à posologie inchangée dans la PR après initiation d'un premier biomédicament en vraie vie. Nos objectifs secondaires étaient d'identifier les facteurs pouvant impacter sa persistance.

Méthode : Nous avons analysé les patients du réseau RIC Nord de France atteints de PR traités par MTX chez qui un premier biomédicament a été initié entre octobre 2008 et septembre 2016. Le critère primaire était la persistance à posologie inchangée du MTX à un an de l'introduction du premier biomédicament.

Résultats : A l'initiation du premier biomédicament, le MTX était administré par voie injectable dans 46% des cas, à une posologie moyenne de 16.5 ± 4.5 mg/semaine. Le MTX était prescrit à une posologie supérieure à 15 mg/semaine chez 44% des malades. Un an après l'introduction du premier biomédicament, la prescription de MTX était modifiée devant l'obtention d'une rémission de la PR chez 100 des 316 patients (32%, IC95% [26-37]). Le MTX était plus fréquemment diminué si le biomédicament disposait de l'AMM en monothérapie (64%, IC 95% [57-71] pour le groupe monothérapie contre 74%, IC 95% [67-80] pour le groupe combothérapie, $p=0.047$). La voie d'administration du MTX à l'inclusion n'impactait pas la persistance du MTX

Conclusion : L'étude Retro-RIC2 a montré qu'en pratique quotidienne le MTX est diminué ou arrêté chez un patient sur trois devant l'obtention d'une rémission de la PR dans l'année suivant l'introduction du premier biomédicament. Cette désescalade du MTX est logiquement plus fréquente lorsque le biomédicament initié dispose d'une AMM en monothérapie dans la PR. A l'initiation du premier biomédicament, l'utilisation du MTX était sous-optimale. Néanmoins un an plus tard, neuf patients sur 10 bénéficiaient d'une posologie de MTX supérieure ou égale à 10 mg/semaine en association au biomédicament.

2- INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent, touchant 0.3% de la population française (1). Cette pathologie est responsable d'un retentissement fonctionnel important. Par ailleurs, l'inflammation chronique qu'elle engendre a des conséquences non négligeables sur le plan cardiovasculaire, métabolique et osseux (2,3). Le concept de fenêtre d'opportunité a émergé, suggérant qu'un contrôle précoce du processus inflammatoire grâce à l'initiation d'un traitement de fond permet de prévenir la destruction articulaire (4). Du fait de son efficacité clinique et structurale, de son profil de tolérance, de sa maniabilité et d'un cout modéré, le méthotrexate (MTX) est recommandé comme traitement de première ligne de la PR (5–7). Le MTX en monothérapie permet ainsi d'obtenir une faible activité ou une rémission de la PR chez 30% des patients (8,9). En cas d'échec, l'option thérapeutique la plus fréquemment utilisée est de combiner le MTX avec une thérapeutique ciblée (biologique ou synthétique) (5–7). En effet, l'association au MTX permet d'augmenter l'efficacité clinique et structurale de l'ensemble des biomédicaments, y compris le tocilizumab (10–12). Cette combinaison augmente notamment la persistance des anticorps monoclonaux anti-*Tumor Necrosis Factor* α (anti-TNF α), probablement du fait de mécanismes d'action complémentaires, d'interactions pharmacocinétiques et d'une diminution de l'immunogénicité des biomédicaments (10–12).

Cependant, en pratique quotidienne l'usage du MTX dans la PR apparait sous-optimal. De nombreux patients reçoivent ce traitement à une posologie faible, même lorsque le recours à un biomédicament est envisagé (13–15). Ainsi, dans la cohorte française

ESPOIR, seul un quart des patients recevaient une posologie optimisée de MTX (13). De plus, la voie d'administration injectable, connue pour sa meilleure biodisponibilité au-dessus de 15 mg (16), reste pourtant minoritaire (14,15). D'autant que plusieurs études suggèrent que l'utilisation de la voie d'administration injectable permettrait de retarder le recours aux biomédicaments (15,17). Enfin, l'observance du MTX est limitée, notamment du fait de la survenue d'effets indésirables avec, selon les séries, 25 à 42% des malades sautant au moins une prise de MTX (18–21).

Nous disposons de peu d'études dites de vraie vie concernant l'usage du MTX en pratique courante à l'initiation d'un premier biomédicament dans la PR. Deux études américaines récentes (14,15) rapportent un usage sous optimal du MTX avec seulement 30 à 37% des malades le recevant à une posologie supérieure à 15 mg/semaine à l'initiation du premier biomédicament. Dans ces études rétrospectives, moins de 5% des patients initiant un biomédicament après échec au MTX recevaient ce dernier par voie injectable. Enfin, une proportion conséquente de patients interrompraient le MTX lorsqu'un biomédicament est débuté et cette pratique serait en augmentation (22). Les modalités d'utilisation du MTX lors de l'initiation d'un premier biomédicament en vraie vie doivent donc être précisées.

Une fois la rémission prolongée de la PR obtenue, il est recommandé d'entreprendre une désescalade thérapeutique (5–7). De nombreuses études se sont intéressées aux modalités de décroissance des biomédicaments, préconisant une réduction de dose et un espacement plutôt qu'un arrêt brutal (23). Cependant, à notre connaissance, il n'existe pas de données sur la persistance du MTX après initiation d'un premier

biomédicament dans la PR. De même, les modalités d'usage du MTX dans cette population sont inconnues.

Dans ce contexte, l'étude RetroRIC2, multicentrique et rétrospective, a été conduite afin de préciser les modalités d'utilisation en pratique courante du MTX chez les patients atteints de PR à l'introduction d'un premier biomédicament. Cette étude avait également pour objectif d'évaluer la persistance du MTX à posologie inchangée dans la PR après l'initiation du premier biomédicament en vraie vie. Enfin, nos objectifs secondaires étaient d'identifier les facteurs pouvant impacter la persistance du MTX et d'analyser l'usage du MTX dans cette population.

3- MÉTHODES

1. Patients

RetroRIC2 est une étude rétrospective, multicentrique, reposant sur les données du réseau RIC Nord de France. Ce réseau de rhumatologues libéraux et hospitaliers a développé un dossier médical partagé électronique destiné à assurer un suivi des patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques. Ce dossier médical partagé permet de faciliter l'échange d'informations entre les différents praticiens et donc le parcours des patients entre la ville et l'hôpital. Initialement déployé dans plusieurs villes de la Région Hauts-de-France (Lille, Amiens, Berck, Béthune, Boulogne sur mer, Douai, Hénin-Beaumont, Saint-Quentin, Valenciennes), il s'étend désormais à d'autres villes comme Reims et Poitiers. La base de données du réseau RIC Nord de France permet donc d'avoir accès aux informations concernant le suivi médical courant de plus de huit mille patients pendant une durée conséquente.

A partir de la base de données du réseau RIC Nord de France, nous avons recherché les patients atteints de PR traités par MTX, chez qui un premier biomédicament était initié entre octobre 2008 (soit 18 mois après la mise sur le marché de la forme injectable du MTX, afin de la laisser s'installer dans les pratiques des rhumatologues) et septembre 2016 (afin de disposer d'au moins un an de recul). Afin de limiter l'hétérogénéité de la population étudiée dans cette étude rétrospective, n'ont été sélectionnés que les patients dits « completers », toujours sous le même biomédicament à un an. Les patients ayant changé de biomédicament dans l'année, considérés comme étant en échec primaire à celui-ci, ont été exclus.

A l'inclusion, les variables suivantes étaient colligées :

- Données socio-démographiques : genre, âge, tabagisme, indice de masse corporelle (IMC) ;
- Histoire personnelle de la PR : durée d'évolution de la maladie, immunopositivité pour le facteur rhumatoïde (FR) et les anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP), caractère érosif du rhumatisme, *Disease activity score 28 (DAS28)* ;
- Traitement de la PR : posologie et voie d'administration du MTX, présence d'une corticothérapie associée et posologie le cas échéant, premier biomédicament utilisé parmi : anti-TNF α (infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab et certolizumab pegol), abatacept, rituximab et tocilizumab.

2. *Persistence du MTX à posologie inchangée*

Notre critère de jugement principal était la persistance du MTX à posologie inchangée à 1 an suivant l'introduction du premier biomédicament. Elle était définie comme le temps entre l'initiation du premier biomédicament et la diminution ou l'arrêt du MTX devant l'obtention d'un contrôle satisfaisant du rhumatisme. Les patients chez qui le MTX était diminué ou arrêté pour d'autres causes ont été exclus. L'analyse de la persistance du MTX a donc été réalisée sur la population dite d'intérêt.

Pour chaque patient, quatre temps d'évaluation ont été retenus :

- V-1 : la visite où le rhumatologue constate le manque d'efficacité du MTX et décide d'initier un premier biomédicament, date d'inclusion dans l'étude.

- M0 : la visite où le rhumatologue initie le biomédicament.
- M4 : la visite à \pm 4 mois de l'initiation du biomédicament.
- M12 : la visite à un an de l'initiation du biomédicament.

A chaque visite, les données clinico-biologiques en lien avec la PR (DAS28) et son traitement (posologie et voie d'administration du MTX, motif d'arrêt ou de diminution du MTX, présence d'une corticothérapie associée et posologie le cas échéant) étaient recueillis.

3. Facteurs influençant la persistance du MTX

Nous avons évalué l'influence de plusieurs facteurs sur la persistance du MTX à posologie inchangée à 1 an de l'introduction d'un premier biomédicament. Ainsi, la voie d'administration du MTX à l'inclusion dans l'étude a été testée en comparant les groupes suivants :

- Le groupe « MTX injectable » composé des patients chez qui le MTX était administré par voie sous-cutanée ou intra-musculaire à l'inclusion.
- Le groupe « MTX oral » composé des patients chez qui le MTX était administré par voie orale à l'inclusion.

De même, l'influence du premier biomédicament prescrit sur la persistance du MTX à posologie inchangée a été recherchée en comparant les groupes suivants :

- Le groupe « monothérapie » composé des patients recevant un biomédicament disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) permettant leur utilisation en monothérapie dans le traitement de la PR : etanercept, tocilizumab et certolizumab pegol.
- Le groupe « combothérapie » composé des patients recevant un biomédicament ne disposant pas d'une AMM autorisant leur utilisation en monothérapie dans le traitement de la PR : infliximab, golimumab, abatacept et rituximab. L'adalimumab a été rajouté à ce groupe dans la mesure où en France, il dispose de l'AMM en monothérapie. Néanmoins, l'étude PREMIER (24) a montré que l'association de l'adalimumab au MTX était supérieure à l'adalimumab en monothérapie chez des PR récentes naïves de MTX en terme clinique et structural. Il n'y avait cependant pas de différence statistiquement significative entre l'adalimumab seul et le MTX seul sur le critère ACR50. La combinaison est donc préférable car le gain d'efficacité par rapport au MTX seul n'est observé que si l'adalimumab est associé au MTX. De plus, l'étude CONCERTO (25) a montré une moins bonne efficacité clinique et structurale de l'adalimumab lorsqu'il est associé à de faibles posologies de MTX (≤ 10 mg/semaine), en parallèle d'une moins bonne biodisponibilité avec augmentation de l'immunisation anti-adalimumab. L'utilisation de l'adalimumab en monothérapie n'étant donc pas conseillée, nous avons pris le parti de l'inclure dans le groupe « combothérapie ».

4. Evolution de la prescription de MTX dans la population d'intérêt :

Nous avons comparé les modalités de la prescription de MTX au sein de la population d'intérêt à l'inclusion et à un an de l'introduction du premier biomédicament.

5. Statistiques

De par sa nature descriptive, l'étude Retro-RIC2 n'a pas nécessité de calcul d'effectif. Toutes les analyses ont été réalisées pour l'ensemble des patients. Des statistiques descriptives ont été fournies pour chaque variable extraite à tous les temps du suivi (inclusion, 0, 4 et 12 mois). Les paramètres numériques suivant une loi normale ont été décrits en termes de moyenne et de déviation standard (DS). Les courbes de survie représentent le pourcentage de survie par rapport au délai étudié. La survie en différents temps a été déterminée grâce à la méthode de Kaplan-Meier. La comparaison entre les patients des groupes monothérapie et combothérapie puis des groupes MTX injectable et MTX oral a été testée en utilisant le test du Log-rank.

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant la version 3.6.3 du logiciel R®.

6. Ethique :

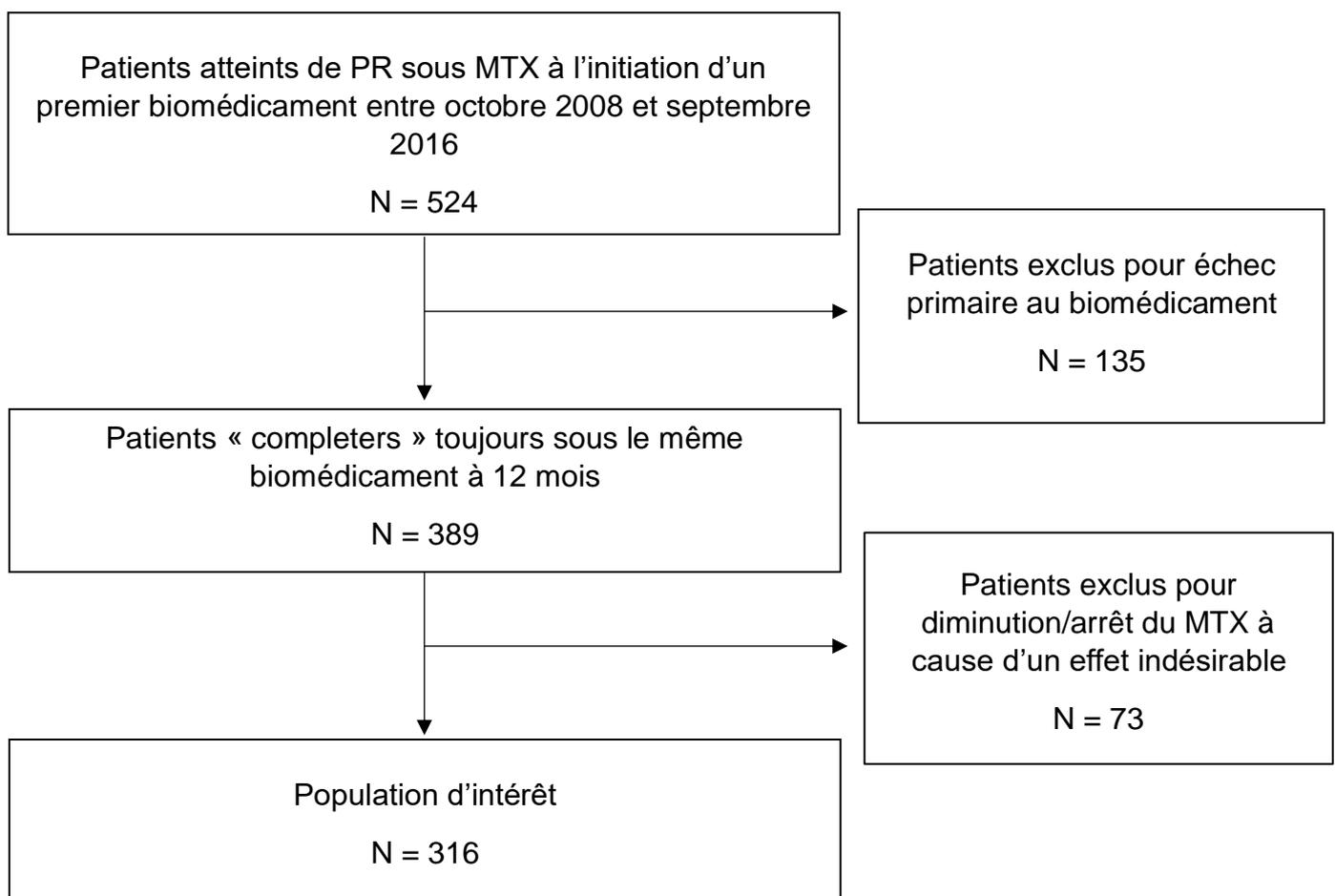
De par sa nature rétrospective, cette étude n'impliquait pas la personne humaine. Elle n'était pas soumise à une déclaration à un Comité de Protection des Personnes (CPP). Une déclaration auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) a été faite pour le réseau RIC Nord de France (1653314 v2).

4- RÉSULTATS

1. *Patients*

Parmi les 524 patients du réseau RIC atteints de PR traitée par MTX chez qui un premier biomédicament a été introduit entre octobre 2008 et septembre 2016, 135 ont été exclus pour échec primaire au biomédicament. Nous avons inclus 389 malades toujours sous le même biomédicament à un an (patients dits « completers »). Ont été ensuite exclus 73 patients chez qui le MTX a été diminué ou arrêté à cause d'un effet indésirable. L'analyse de la persistance du MTX à posologie inchangée a donc porté sur 316 sujets, composant la population d'intérêt. (**Figure 1**)

Figure 1 : Population d'intérêt et répartition des patients



A l'inclusion (visite V-1), les patients étaient majoritairement des femmes (71%), d'âge moyen 59.3 ± 13.6 ans, 42% avaient un statut tabagique positif, l'IMC moyen était 25.96 ± 5.5 kg/m². A l'inclusion, la PR évoluait en moyenne depuis 13.3 ± 8.1 ans. Elle était immunopositive pour le facteur rhumatoïde dans 77% des cas et 83% des cas pour les anticorps anti-CCP. Le rhumatisme inflammatoire était érosif chez 71% des patients. A l'initiation du premier biomédicament, le MTX était administré par voie injectable dans 46% des cas à une posologie moyenne de 16.5 ± 4.5 mg/semaine. Le MTX était prescrit à une posologie supérieure à 15 mg/semaine chez 44% des malades. La **Figure 2** détaille la répartition des posologies de MTX à l'inclusion. 57% des patients recevaient des corticoïdes, à une posologie moyenne de 5.4 ± 7 mg/jour. Le premier biomédicament initié était un anti-TNF α dans 70% des cas, le Tocilizumab dans 9%, l'Abatacept dans 16% et le Rituximab dans 5%. (**Tableau 1**)

Figure 2 : Posologie du MTX avant instauration du premier biomédicament dans la population completers

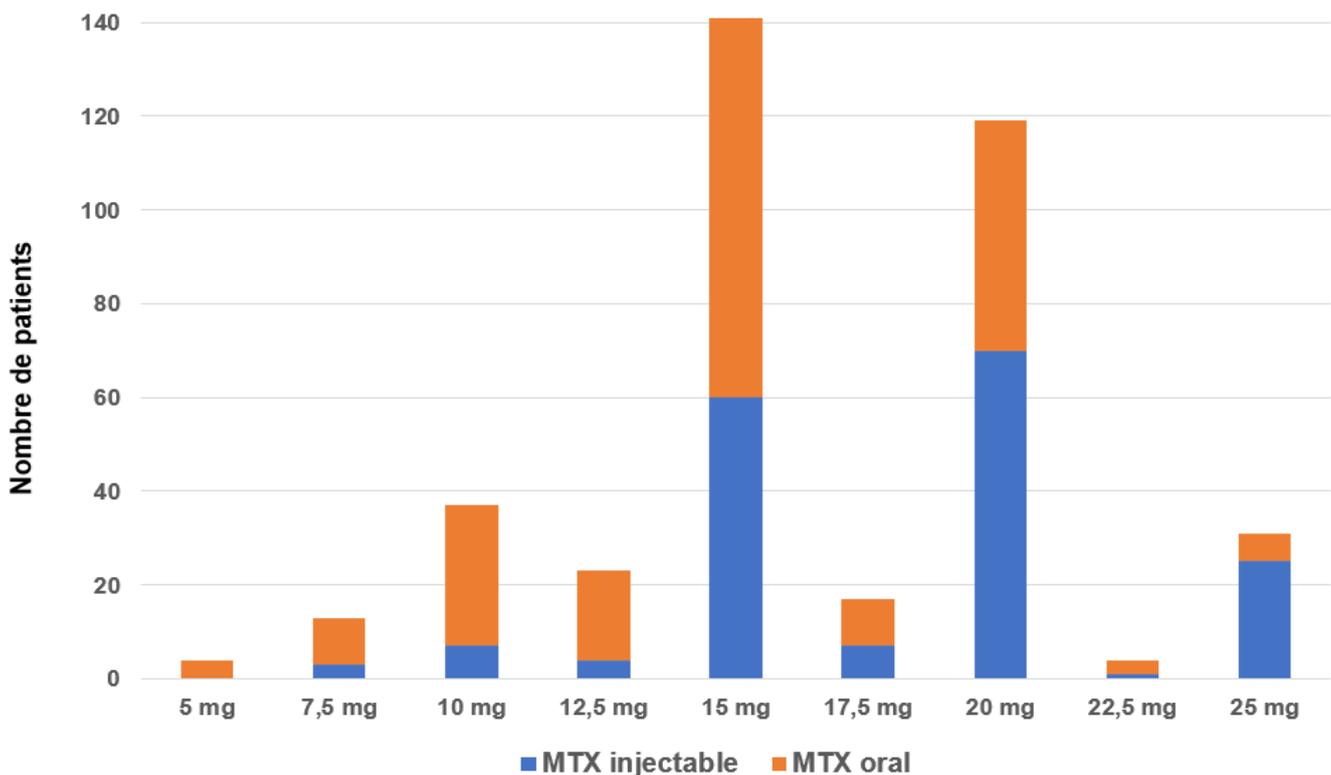


Tableau 1 : Caractéristiques initiales des patients « completers »

Données socio-démographiques		
Genre	N	389
	Femmes	275 (71%)
Age (années)	N	389
	Moyenne (DS)	59.3 ±13.6
Statut tabagique	N	325
	Positif	135 (42%)
IMC (kg/m ²)	N	360
	Moyenne (DS)	25.96 ±5.5
Histoire personnelle de la PR		
Temps depuis le diagnostic (années)	N	388
	Moyenne (DS)	13.3 ±8.1
FR	N	374
	Positif	288 (77%)
Anti-CCP	N	374
	Positif	311 (83%)
Erosive	N	378
	Oui	267 (71%)
Traitement de la PR à l'inclusion		
DAS28 à V-1	N	386
	Moyenne (DS)	4.3 ±1.3
Posologie du MTX (mg/semaine)	N	389
	Moyenne (DS) > 15 mg/semaine	16.5 ±4.5 171 (44%)
Voie d'administration MTX	N	389
	Injectable	177 (46%)
Corticoïdes	N	359
	Oui	204 (57%)
Posologie moyenne de CTC (mg/jour)	N	204
	Moyenne (DS)	5.4 ±7
Premier biomédicament initié	N	389
	Anti-TNF α	272 (70%)
	Infliximab	22 (6%)
	Adalimumab	45 (11%)
	Etanercept	160 (41%)
	Certolizumab pegol	18 (5%)
	Golimumab	27 (7%)
	Tocilizumab	64 (9%)
	Abatacept	64 (16%)
	Rituximab	18 (5%)

N : nombre de patients pour lesquels la donnée est disponible, DS : déviation standard

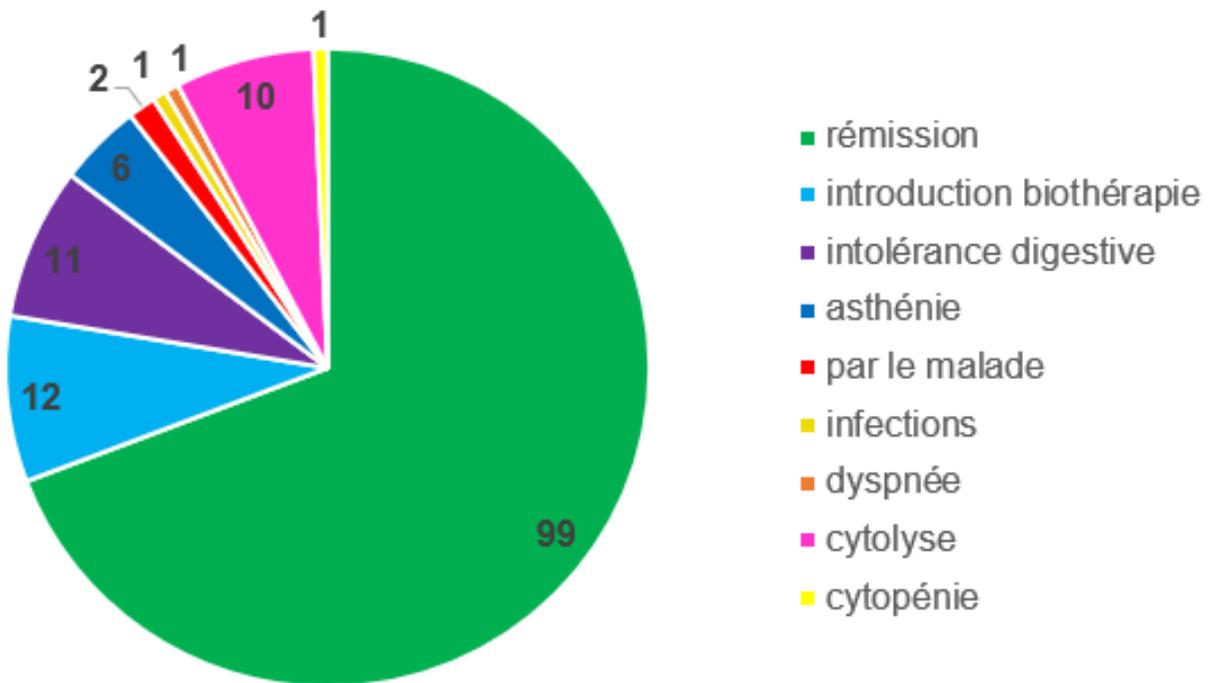
2. Motifs d'arrêt et de diminution du MTX

Dans la population « completers » (N=389), un an après l'introduction du premier biomédicament, le MTX était diminué chez 143 patients et arrêté chez 30 patients, soit respectivement 36.7 et 7.7% des sujets. Par ailleurs, le MTX était maintenu à la même posologie chez 216 patients, soit 55.6%. La **Figure 3** détaille les raisons de diminution ou d'arrêt du MTX.

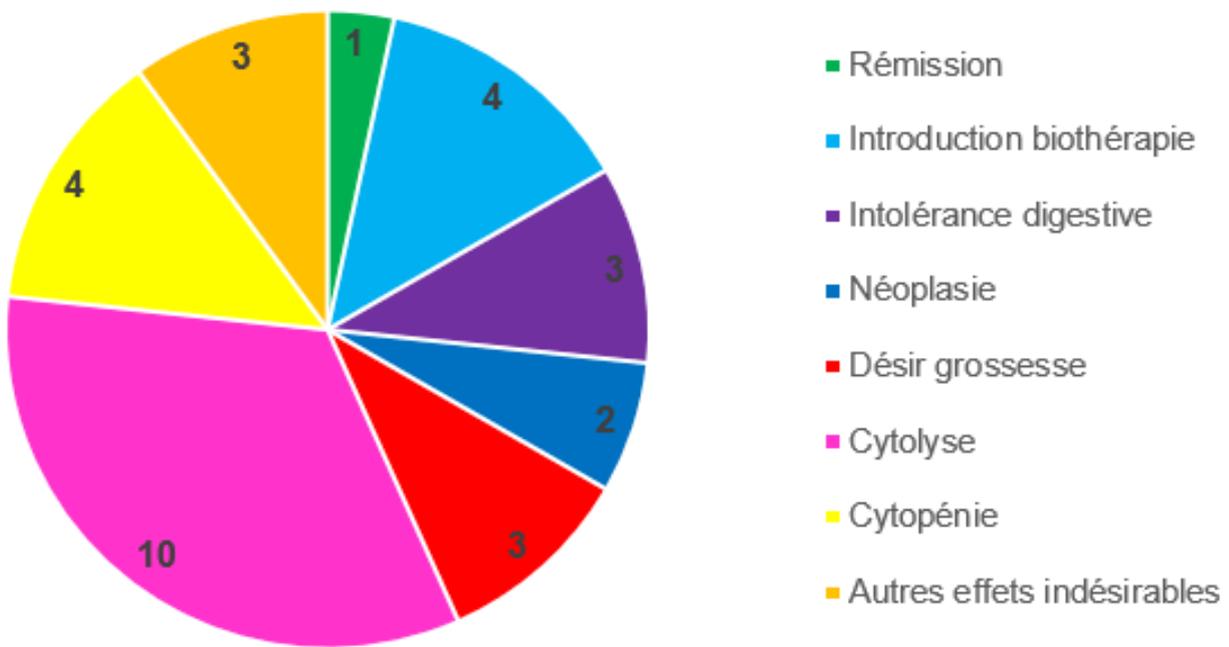
La principale cause de diminution du MTX était l'obtention d'un contrôle satisfaisant du rhumatisme, représentant 69.2% des diminutions, soit 99 patients. Dans 22.4% des cas, soit 32 patients, le MTX était diminué devant la survenue d'un effet indésirable. L'introduction du biomédicament motivait 8.4% des diminutions, soit 12 patients.

La principale cause d'arrêt du MTX était la survenue d'un effet indésirable, représentant 73% des arrêts, soit 22 patients. L'introduction du biomédicament était à l'origine de 13% des arrêts, soit 4 patients. Un désir de grossesse occasionnait 10% des arrêts, soit 3 patients. Le MTX n'était arrêté qu'une seule fois devant l'obtention d'une rémission.

Figure 3 : Motifs de diminution et d'arrêt du MTX dans la population « completers »



Diminution du MTX n = 143



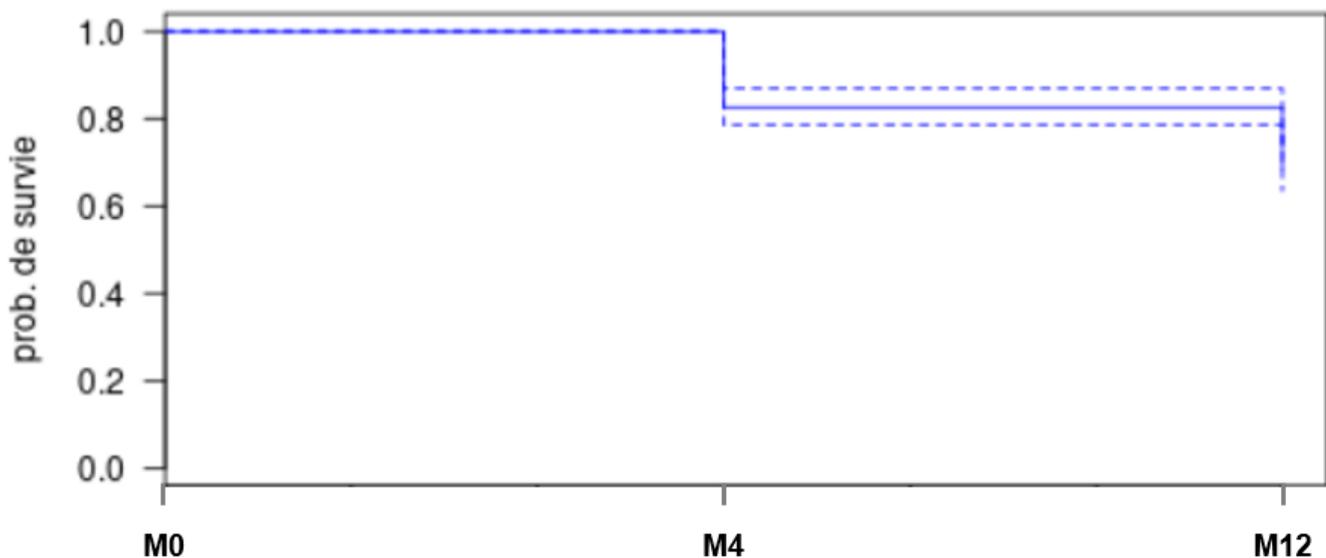
Arrêt du MTX n = 30

Les patients chez qui le MTX a été diminué ou arrêté pour un autre motif que l'obtention d'une rémission ont été exclus de la population dite d'intérêt, utilisée pour étudier la persistance du MTX. Ainsi, 44 patients ayant diminué et 29 patients ayant arrêté le MTX ont été exclus. Parmi eux, 12 ont diminué et 4 ont arrêté le MTX du simple fait de l'introduction du biomédicament. Un désir de grossesse était à l'origine de 3 arrêts. Enfin, la survenue d'un effet indésirable était à l'origine de 32 diminutions et 22 arrêts du MTX.

3. *Persistance du MTX à posologie inchangée*

Dans la population d'intérêt, un an après l'introduction du premier biomédicament, la prescription du MTX a été modifiée devant l'obtention d'une rémission de la PR chez 100 des 316 patients (99 diminutions, 1 arrêt), soit 32%, Intervalle de Confiance (IC) 95% [26 - 37]. (Figure 4)

Figure 4 : Persistance du MTX à posologie inchangée dans la population d'intérêt à un an de l'introduction du premier biomédicament



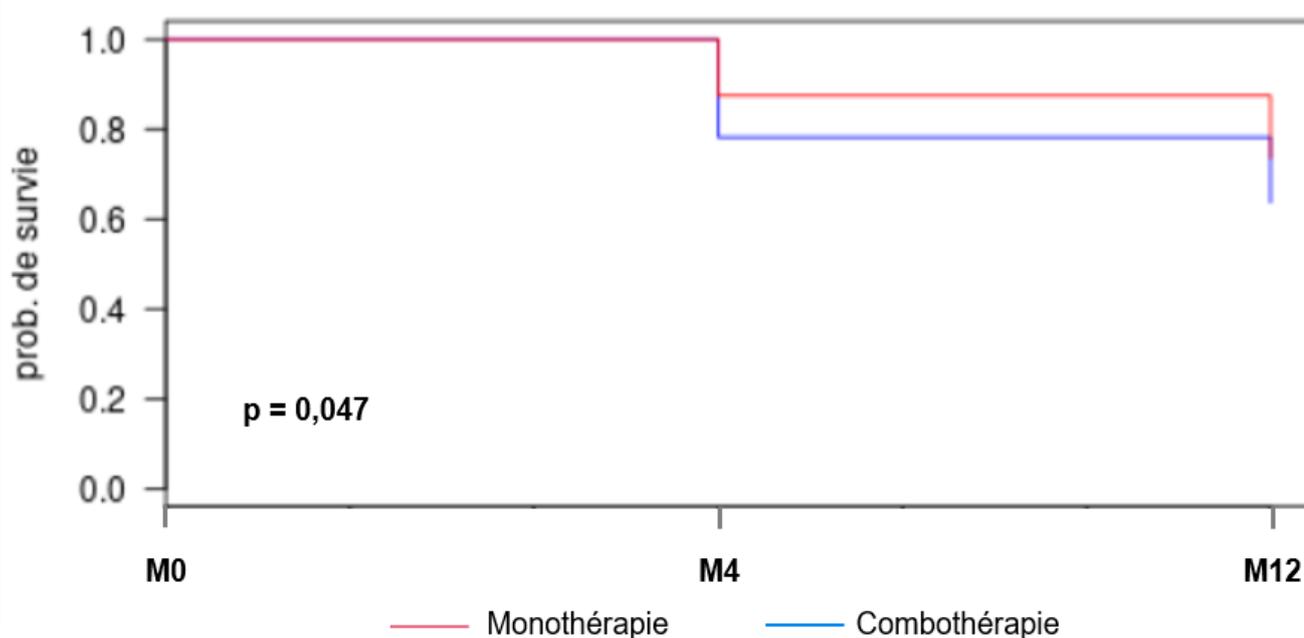
	M0	M4	M12
Nombre à risque	316	261	216
Evènements	0	55	45

4. Facteurs influençant la persistance du MTX

a. Type de biomédicament

Dans la population d'intérêt, les taux de persistance du MTX à la même posologie à 1 an dans les groupes monothérapie et combothérapie étaient respectivement de 64% (IC 95% [57-71]) et de 74% (IC 95% [67-80]) (**Figure 5**). La différence était statistiquement significative ($p=0,047$).

Figure 5 : Persistance du MTX à posologie inchangée dans les groupes monothérapie et combothérapie - population d'intérêt

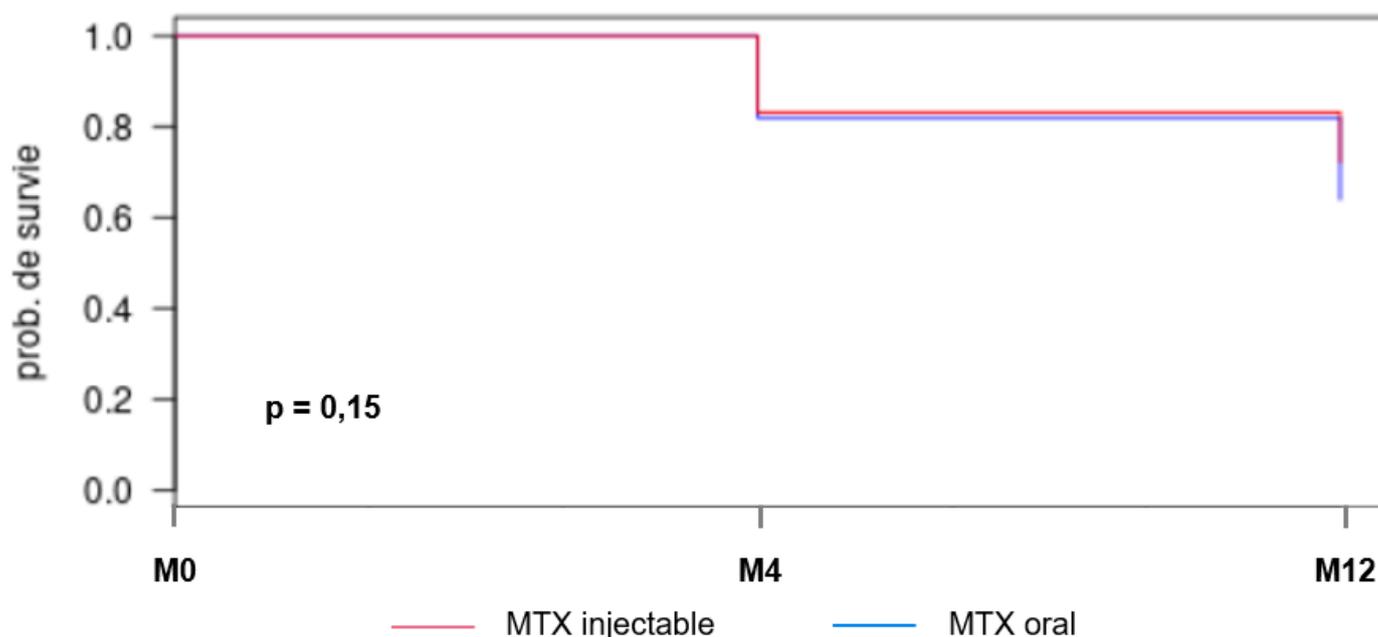


	M0	M4	M12
<u>Monothérapie</u>			
Nombre à risque	165	129	105
Evènements	0	36	24
<u>Combothérapie</u>			
Nombre à risque	151	132	111
Evènements	0	19	21

b. Voie d'administration du MTX à l'inclusion

Dans la population d'intérêt, les taux de persistance à la même posologie à 1 an dans les groupes MTX injectable et MTX oral étaient respectivement de 64% (IC 95% [56-72]) et de 72% (IC 95% [66-79]) (**Figure 6**). La différence entre les groupes n'était pas statistiquement significative ($p=0,15$).

Figure 6 : Persistance du MTX à posologie inchangée dans les groupes MTX injectable et MTX oral - population d'intérêt



	M0	M4	M12
<u>MTX injectable</u>			
Nombre à risque	144	118	92
Evènements	0	26	26
<u>MTX oral</u>			
Nombre à risque	172	143	124
Evènements	0	19	29

5. Evolution de la prescription de MTX dans la population d'intérêt

Le tableau 2 compare les modalités de traitement de la PR à l'inclusion et à un an dans la population d'intérêt. La posologie moyenne de MTX diminuait légèrement au cours de l'étude, passant de 16.5 ± 4.5 à 14.9 ± 4.4 mg/semaine. A un an, 92% des patients traités par MTX recevaient une dose supérieure à 10 mg/semaine. Au cours de l'étude, 20 patients, soit 6% de la population d'intérêt, sont passés de la voie injectable à la voie orale. L'ajout d'un biomédicament permettait de contrôler le rhumatisme chez une majorité de patients, avec un DAS28 moyen à 2.6 ± 1.1 à un an contre 4.3 ± 1.2 à l'inclusion. On notait un effet d'épargne cortisonique, ainsi la moitié des patients recevant des corticoïdes à l'inclusion les interrompaient dans l'année suivant l'introduction du biomédicament. Chez les patients poursuivant les corticoïdes, on constatait une diminution de la posologie moyenne de 9.8 ± 7.3 à 6.4 ± 6.3 mg/jour.

Tableau 2 : Modalités de prescription du MTX dans la population d'intérêt à l'inclusion et à M12

		Inclusion	M12
Posologie du MTX (mg/semaine)	N	316	316
	Moyenne (DS)	16.5 ±4.5	14.9 ±4.4
	≥ 10 mg/semaine	-	290 (92%)
Voie d'administration du MTX	N	316	316
	Injectable	141 (45%)	121 (39%)
DAS28	N	313	297
	Moyenne (DS)	4.3 ±1.2	2.6 ±1.1
Corticoïdes	N	290	288
	Oui	173 (60%)	92 (32%)
Dose moyenne de CTC (mg/jour)	N	173	92
	Moyenne (DS)	9.8 ±7.3	6.4 ±6.3

N : nombre de patients pour lesquels la donnée est disponible, DS : déviation standard

5- DISCUSSION

Cette étude rétrospective multicentrique menée auprès de 316 patients a montré qu'en pratique, un an après l'introduction d'un premier biomédicament, le MTX était diminué ou arrêté chez un patient sur 3 devant l'obtention d'une rémission de la PR. La voie d'administration du MTX à l'inclusion ne semblait pas influencer sa persistance. En revanche, le fait que le biomédicament initié dispose d'une AMM en monothérapie dans la PR semblait associé à plus d'arrêts ou de diminutions du MTX pour rémission. A l'initiation du premier biomédicament, l'utilisation du MTX était sous-optimale. Néanmoins, à 12 mois, neuf patients sur 10 bénéficiaient d'une posologie de MTX supérieure ou égale à 10 mg/semaine.

L'obtention d'une rémission ou d'une faible activité du rhumatisme est un objectif bien établi dans la prise en charge de la PR. Cet objectif est atteint chez 50 à 60% des patients (5,6). Désormais, se pose la question de la désescalade thérapeutique chez les patients en rémission prolongée. Les différentes sociétés savantes recommandent de diminuer les CTC, puis les biomédicaments et enfin les traitements de fond conventionnels synthétiques (5–7). Cette deuxième étape de la stratégie de désescalade est essentiellement dictée par des raisons médico-économiques. L'étude TARA (26) est le premier essai randomisé comparant différentes stratégies de désescalade thérapeutique dans la PR en rémission, avec diminution et arrêt du traitement de fond conventionnel synthétique (majoritairement le MTX) ou biologique (anti-TNF α). A un an, la désescalade des anti-TNF α n'est pas supérieure à celle du traitement de fond conventionnel en termes de rechute clinique. Ces deux approches semblent donc avoir une efficacité similaire. Notre étude révèle qu'en pratique le

rhumatologue décroît le MTX chez un patient sur trois (32%, IC 95% [26-37]) devant l'obtention d'une rémission dans l'année suivant l'introduction d'un premier biomédicament. Ce résultat semble cohérent avec les données de plusieurs travaux qui révèlent qu'en pratique un tiers des biomédicaments sont prescrits en monothérapie dans la PR (14,15,21,22,27,28). Par ailleurs, l'adhérence au MTX est médiocre chez les patients le recevant en association à un biomédicament. Ainsi, 35% des patients atteints de PR débutaient un biomédicament en monothérapie dans l'étude de Catay et al (29). Parmi ces patients, un tiers étaient en monothérapie car ils ne prenaient pas le traitement de fond conventionnel synthétique prescrit en association par leur rhumatologue. Engel-Nitz et al. retrouvaient une adhérence au MTX inférieure à 60% chez un malade sur 3 lorsque le MTX était prescrit en association à un anti-TNF α (21). La diminution précoce du MTX après introduction d'un biomédicament pourrait ainsi émaner d'une décision partagée entre le rhumatologue et le malade, souhaitant alléger le traitement de fond et étant peu enclins à diminuer le biomédicament ayant permis d'atteindre la rémission. Par ailleurs, le fait que la posologie de 10 mg/semaine de MTX soit suffisante, en particulier avec les anticorps monoclonaux, pour prévenir la survenue d'une immunisation anti-biomédicament (25), incite également sans doute à cette décroissance du MTX avant d'aborder la désescalade des biomédicaments

Dans notre étude, le rhumatologue était logiquement plus enclin à décroître le MTX lorsque le biomédicament prescrit disposait de l'AMM en monothérapie dans la PR (36% contre 26% ; $p=0,047$). Une analyse récente du registre CORRONA (28) retrouvait un résultat similaire. Dans cette étude, la prescription d'un biomédicament en monothérapie était statistiquement associée aux habitudes de prescription des

différents rhumatologues. Le fait que le biomédicament prescrit dispose de l'AMM en monothérapie semble donc être un des facteurs entrant en compte dans la stratégie de désescalade thérapeutique en pratique.

La voie d'administration du MTX à l'inclusion n'impactait pas la persistance du MTX à posologie inchangée dans notre étude. Ce résultat contraste avec les conclusions de plusieurs études précédentes où le recours à la voie injectable augmentait la maintenance thérapeutique du MTX (14,30). Néanmoins, l'étude de Hazlewood et al. (30) portait sur une population de PR récentes, ce qui n'est pas le cas dans notre étude. De même, dans l'étude de Rohr et al (14), la population étudiée ne nécessitait pas de recourir aux biomédicaments. Nos résultats, obtenus à partir d'une population composée de patients plus sévères sont donc difficilement comparables. La durée limitée de notre suivi pourrait également expliquer ce résultat. Enfin, nous avons constaté qu'au cours du suivi 20 patients, soit 6% de la population d'intérêt, passaient de la voie injectable à la voie orale.

Au cours de notre étude, nous n'avons observé quasiment que des diminutions de posologie du MTX et un seul patient a interrompu le MTX devant un contrôle satisfaisant du rhumatisme. Ceci pourrait être expliqué par la période de suivi relativement limitée de notre étude. Néanmoins, à un an de l'introduction du premier biomédicament, le MTX n'est que très rarement interrompu en raison d'une bonne réponse thérapeutique. Le rhumatologue maintient le MTX en association au biomédicament afin de potentialiser l'effet de celui-ci, en accord avec les différentes recommandations (5–7). Ainsi, plus de 9 patients sur 10 recevaient une posologie de

MTX supérieure à 10 mg/semaine à 1 an. Ces pratiques sont cohérentes avec les enseignements de l'étude CONCERTO (25) qui a démontré qu'une posologie de MTX supérieure ou égale à 10 mg/semaine permet d'améliorer l'efficacité clinique et structurale du biomédicament tout en maintenant un profil de tolérance acceptable.

A l'introduction du premier biomédicament, l'usage du MTX était sous optimal dans notre étude. Ainsi, seuls 44% des patients recevaient le MTX à une posologie supérieure à 15 mg/semaine et la voie d'administration injectable n'était utilisée que chez 46% des patients. Ces résultats confirment les données des études précédentes qui révélaient que seuls 30 à 37% (14,15) des patients recevaient plus de 15 mg/semaine de MTX à l'initiation du premier biomédicament dans la PR. En revanche, nous avons observé un recours à la voie injectable nettement plus important que dans les études précédentes où elle était utilisée chez moins de 5% des patients (14,15). Ceci peut témoigner d'une évolution des pratiques mais pourrait surtout être expliqué par des différences entre les habitudes de prescription françaises et américaines.

Dans notre étude, 12 patients ont diminué le MTX et 4 l'ont arrêté à l'introduction du biomédicament, soit au total 4.1% des sujets. L'étude MUSICA (31) a montré que l'arrêt ou la diminution importante du MTX lors de l'introduction du biomédicament diminuait l'efficacité de ce dernier. Néanmoins, une diminution de faible amplitude permettait de conserver la majorité de l'efficacité du biomédicament. Dans notre étude, la quasi-totalité des patients diminuant le MTX à l'introduction du biomédicament le maintenaient à une posologie supérieure ou égale à 10 mg/semaine et la diminution de posologie était inférieure ou égale à 5mg chez plus de la moitié d'entre eux. La

diminution ou l'arrêt du MTX à l'introduction du biomédicament semble donc être un évènement moins important que cela n'a été rapporté dans de précédentes études américaines (22,27). Par ailleurs, lorsque le MTX est diminué à l'introduction du biomédicament, cette diminution est généralement de faible amplitude.

Sur le plan de la tolérance, 25 patients ont interrompu le MTX dans l'année suivant l'introduction du premier biomédicament, soit 6.4% de la population complètes. La cytolyse était l'effet indésirable le plus fréquent, responsable d'un tiers des arrêts du MTX. Dans de précédentes études, le MTX était arrêté devant la survenue d'effets indésirables chez 15 à 20% des patients (14,30,32). Le nombre réduit d'arrêts pour effets indésirables au cours de notre étude peut s'expliquer par la durée de suivi relativement limitée et par un biais de sélection lié à la population de notre étude, composée de PR anciennes traitées de longue date par MTX, excluant de facto un certain nombre de patients ayant présenté des effets indésirables liés au MTX.

À notre connaissance, il s'agit du premier travail s'intéressant à la persistance du MTX suite à l'initiation d'un premier biomédicament dans la PR. Il est multicentrique avec une localisation variée des centres de recueil, lui conférant une bonne validité extrinsèque. Enfin, l'étude RetroRIC2 porte sur une importante population de patients atteints de PR et reflète l'usage du MTX en pratique après initiation d'un premier biomédicament.

De par son caractère rétrospectif, notre travail présente des limites. La population étudiée, extraite à partir d'un réseau préexistant, était hétérogène. Afin de limiter ce biais, nous avons exclu les patients ayant changé de biomédicament dans l'année suivant son instauration. Ces patients étaient considérés comme des échecs primaires au biomédicament, pouvant influencer la persistance du MTX. De même, les patients chez qui le MTX était interrompu ou diminué devant la survenue d'effets indésirables ont été exclus. Il s'agit de situations cliniques où la iatrogénie force la décision du rhumatologue, ce qui aurait pu biaiser les résultats de cette étude s'intéressant à la stratégie thérapeutique adoptée par le rhumatologue dans l'année suivant l'introduction d'un premier biomédicament dans la PR. Enfin, les résultats de l'étude Retro-RIC 2 reposent sur l'analyse des prescriptions des rhumatologues et ne reflètent qu'indirectement la persistance du MTX en pratique. En effet, il est reconnu que l'adhérence des patients au MTX est loin d'être optimale, notamment lorsqu'il est associé à un biomédicament (18–21). Notre étude pourrait donc surestimer la persistance du MTX après initiation d'un premier biomédicament dans la PR en pratique quotidienne.

L'étude Retro-RIC 2 a montré qu'en pratique quotidienne le MTX est diminué ou arrêté chez un patient sur trois devant l'obtention d'une rémission de la PR dans l'année suivant l'introduction d'un premier biomédicament. Cette désescalade du MTX est logiquement plus fréquente lorsque le biomédicament initié dispose d'une AMM en monothérapie dans la PR. A l'initiation du premier biomédicament, l'utilisation du MTX était sous-optimale. Néanmoins un an plus tard, neuf patients sur 10 bénéficiaient d'une posologie de MTX supérieure ou égale à 10 mg/semaine en association au biomédicament.

6- RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(10):1427-30.
2. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, Matsuura E, Cerinic MM, Ronda N, et al. Accelerated Atherosclerosis in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Circulation.* 2005;112(21):3337-47.
3. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: Results from 394 patients in the Oslo County rheumatoid arthritis register. *Arthritis Rheum.* 2000;43(3):522-30.
4. Cush JJ. Early rheumatoid arthritis -- is there a window of opportunity? *J Rheumatol Suppl.* 2007;80:1-7.
5. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020
6. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: ACR RA Treatment Recommendations. *Arthritis Care Res.* 2016;68(1):1-25.
7. Daien C, Hua C, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Dubremetz M, Dougados M, et al. Update of French society for rheumatology recommendations for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2019;86(2):135-50.
8. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, Curtis JR, Bathon JM, St Clair EW, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum.* 2012;64(9):2824-35.
9. van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, Albertsson K, Ernestam S, Petersson IF, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet* 2012;379(9827):1712-20.
10. Buckley F, Finckh A, Huizinga TWJ, Dejonckheere F, Jansen JP. Comparative Efficacy of Novel DMARDs as Monotherapy and in Combination with Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Response to Conventional DMARDs: A Network Meta-Analysis. *J Manag Care Spec Pharm.* 2015;21(5):409-23.

11. Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S, Chatzidionysiou K, Smolen JS, van der Heijde D, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):1113-36.
12. Inui K, Koike T. Combination therapy with biologic agents in rheumatic diseases: current and future prospects. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2016;8(5):192-202.
13. Gaujoux-Viala C, Rincheval N, Dougados M, Combe B, Fautrel B. Optimal methotrexate dose is associated with better clinical outcomes than non-optimal dose in daily practice: results from the ESPOIR early arthritis cohort. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(12):2054-60.
14. Rohr MK, Mikuls TR, Cohen SB, Thorne JC, O'Dell JR. Underuse of Methotrexate in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A National Analysis of Prescribing Practices in the US. *Arthritis Care Res.* 2017;69(6):794-800.
15. Curtis JR, Zhang J, Xie F, Beukelman T, Chen L, Fernandes J, et al. Use of oral and subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients in the United States. *Arthritis Care Res.* 2014;66(11):1604-11.
16. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(8):1549-51.
17. Harris E, Ng B. Using subcutaneous methotrexate to prolong duration of methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Eur J Rheumatol.* 2018;5(2):85-91.
18. DiBenedetti DB, Zhou X, Reynolds M, Ogale S, Best JH. Assessing Methotrexate Adherence in Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Survey. *Rheumatol Ther.* 2015;2(1):73-84.
19. De Cuyper E, De Gucht V, Maes S, Van Camp Y, De Clerck LS. Determinants of methotrexate adherence in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol.* 2016;35(5):1335-9.
20. Michaud K, Vrijens B, Tousset E, Pedro S, Schumacher R, Dasic G, et al. Real-World Adherence to Oral Methotrexate Measured Electronically in Patients With Established Rheumatoid Arthritis. *ACR Open Rheumatol.* 2019;1(9):560-70.
21. Engel-Nitz NM, Ogale S, Kulakodlu M. Use of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy: A Retrospective Study of Monotherapy and Adherence to Combination Therapy with Non-Biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs. *Rheumatol Ther.* 2015;2(2):127-39.

22. O'Dell JR, Cohen SB, Thorne JC, Kremer J. Treatment of rheumatoid arthritis in the USA: premature use of tumor necrosis factor inhibition and underutilization of concomitant methotrexate. *Open Access Rheumatol Res Rev.* 2018;10:97-101.
23. Tanaka Y, Hirata S, Saleem B, Emery P. Discontinuation of biologics in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(4 Suppl 78):S22-27.
24. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):26-37.
25. Burmester G-R, Kivitz AJ, Kupper H, Arulmani U, Florentinus S, Goss SL, et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1037-44.
26. Mulligen E van, Jong PHP de, Kuijper TM, Ven M van der, Appels C, Bijkerk C, et al. Gradual tapering TNF inhibitors versus conventional synthetic DMARDs after achieving controlled disease in patients with rheumatoid arthritis: first-year results of the randomised controlled TARA study. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):746-53.
27. Zhang J, Xie F, Delzell E, Chen L, Kilgore ML, Yun H, et al. Trends in the use of biologic agents among rheumatoid arthritis patients enrolled in the US medicare program. *Arthritis Care Res.* 2013;65(11):1743-51.
28. Pappas DA, Reed GW, Saunders K, John A, Shewade A, Greenberg JD, et al. Characteristics Associated with Biologic Monotherapy Use in Biologic-Naive Patients with Rheumatoid Arthritis in a US Registry Population. *Rheumatol Ther.* 2015;2(1):85-96.
29. Catay E, Bravo M, Rosa J, Soriano ER. Prevalence of biologics monotherapy in a cohort of patients with Rheumatoid Arthritis in daily clinical practice. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:110.
30. Hazlewood GS, Thorne JC, Pope JE, Lin D, Tin D, Boire G, et al. The comparative effectiveness of oral versus subcutaneous methotrexate for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):1003-8.
31. Kaeley GS, Evangelisto AM, Nishio MJ, Goss SL, Liu S, Kalabic J, et al. Methotrexate Dosage Reduction Upon Adalimumab Initiation: Clinical and Ultrasonographic Outcomes from the Randomized Noninferiority MUSICA Trial. *J Rheumatol.* 2016;43(8):1480-9.
32. Yazici Y, Sokka T, Kautiainen H, Swearingen C, Kulman I, Pincus T. Long term safety of methotrexate in routine clinical care: discontinuation is unusual and rarely the result of laboratory abnormalities. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(2):207-11.

AUTEUR : Nom : Tonione

Prénom : Adrien

Date de soutenance : 08 Juin 2020

Titre de la thèse : Persistance du méthotrexate après initiation d'un premier biomédicament dans la polyarthrite rhumatoïde : L'étude Retro-RIC2

Thèse - Médecine - Lille « 2020 »

Cadre de classement : Rhumatologie

DES + spécialité : Rhumatologie

Mots-clés : polyarthrite rhumatoïde, méthotrexate, persistance, initiation, premier biomédicament

Résumé :

Introduction : L'utilisation du méthotrexate (MTX) en pratique courante à l'initiation d'un premier biomédicament dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) apparaît sous optimale. A notre connaissance, il n'existe pas de données sur la persistance du MTX après initiation d'un premier biomédicament dans la PR. L'étude Retro-RIC2, multicentrique et rétrospective, a été conduite afin de préciser les modalités d'utilisation en pratique courante du MTX chez les patients atteints de PR lors de l'introduction d'un premier biomédicament. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la persistance à un an du MTX à posologie inchangée dans la PR après initiation d'un premier biomédicament en vraie vie. Nos objectifs secondaires étaient d'identifier les facteurs pouvant impacter sa persistance.

Méthode : Nous avons analysé les patients du réseau RIC Nord de France atteints de PR traités par MTX chez qui un premier biomédicament a été initié entre octobre 2008 et septembre 2016. Le critère primaire était la persistance à posologie inchangée du MTX à un an de l'introduction du premier biomédicament.

Résultats : A l'initiation du premier biomédicament, le MTX était administré par voie injectable dans 46% des cas, à une posologie moyenne de 16.5 ± 4.5 mg/semaine. Le MTX était prescrit à une posologie supérieure à 15 mg/semaine chez 44% des malades. Un an après l'introduction du premier biomédicament, la prescription de MTX était modifiée devant l'obtention d'une rémission de la PR chez 100 des 316 patients (32%, IC95% [26-37]). Le MTX était plus fréquemment diminué si le biomédicament disposait de l'AMM en monothérapie (64%, IC 95% [57-71] pour le groupe monothérapie contre 74%, IC 95% [67-80] pour le groupe combothérapie, $p=0.047$). La voie d'administration du MTX à l'inclusion n'impactait pas la persistance du MTX.

Conclusion : L'étude Retro-RIC2 a montré qu'en pratique quotidienne le MTX est diminué ou arrêté chez un patient sur trois devant l'obtention d'une rémission de la PR dans l'année suivant l'introduction du premier biomédicament. Cette désescalade du MTX est logiquement plus fréquente lorsque le biomédicament initié dispose d'une AMM en monothérapie dans la PR. A l'initiation du premier biomédicament, l'utilisation du MTX était sous-optimale. Néanmoins un an plus tard, neuf patients sur 10 bénéficiaient d'une posologie de MTX supérieure ou égale à 10 mg/semaine en association au biomédicament.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur René-Marc FLIPO

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Vincent GOEB

Monsieur le Professeur Julien PACCOU

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Guy BAUDENS