



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Etude des facteurs associés au choix de la voie d'administration à  
l'initiation de l'abatacept et du tocilizumab chez les patients atteints  
de polyarthrite rhumatoïde**

Présentée et soutenue publiquement le 08 juin 2020 à 18h00  
au Pôle Recherche  
par **Martin DELCLAUX**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur René-Marc FLIPO**

**Asseseurs :**

**Monsieur le Professeur Bernard CORTET**

**Monsieur le Professeur Vincent GOEB**

**Monsieur le Professeur Michel DE BANDT**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Jean DARLOY**

---

# **Avertissement**

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



## Liste des abréviations

<b>ABA</b>	Abatacept
<b>ACR20</b>	<i>American College of Rheumatology 20</i>
<b>AOMI</b>	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
<b>AVC</b>	Accident vasculaire cérébral
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>Anti-TNF-<math>\alpha</math></b>	<i>Anti-tumor necrosis factor-alpha</i>
<b>Anti-CCP</b>	Anticorps anti-peptides cycliques citrullinés
<b>bDMARD</b>	<i>Biological disease-modifying antirheumatic drug</i>
<b>BPCO</b>	Bronchopneumopathie chronique obstructive
<b>CPA</b>	Cellule présentatrice d'antigène
<b>CRP</b>	<i>C-reactive protein</i>
<b>csDMARD</b>	<i>Conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug</i>
<b>DAS28</b>	<i>Disease Activity Score 28</i>
<b>DDB</b>	Dilatation des bronches
<b>EULAR</b>	<i>European League Against Rheumatism</i>
<b>EVA</b>	Echelle visuelle analogique
<b>FR</b>	Facteur rhumatoïde
<b>HDJ</b>	Hospitalisation de jour
<b>HTA</b>	Hypertension artérielle
<b>IDM</b>	Infarctus du myocarde
<b>IL-6</b>	Interleukine-6
<b>IMC</b>	Indice de masse corporelle
<b>IV</b>	Intraveineux
<b>LT</b>	Lymphocyte T
<b>MTX</b>	Méthotrexate
<b>NAD</b>	Nombre d'articulations douloureuses
<b>NAG</b>	Nombre d'articulations gonflées
<b>PID</b>	Pneumopathie interstitielle diffuse
<b>PR</b>	Polyarthrite rhumatoïde
<b>RIC</b>	Rhumatisme inflammatoire chronique
<b>SC</b>	Sous-cutané
<b>SDM</b>	<i>Shared decision-making</i>
<b>SFR</b>	Société Française de Rhumatologie
<b>TCZ</b>	Tocilizumab
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	<i>Tumor necrosis factor-alpha</i>
<b>tsDMARD</b>	<i>Targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drug</i>
<b>VS</b>	Vitesse de sédimentation

# Table des matières

<b>1. RÉSUMÉ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. INTRODUCTION</b> .....	<b>3</b>
A. GÉNÉRALITÉS .....	3
B. TOCILIZUMAB .....	6
C. ABATACEPT .....	8
D. DÉCISION MÉDICALE PARTAGÉE .....	10
E. JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE .....	12
F. OBJECTIFS .....	15
<b>3. MÉTHODES</b> .....	<b>16</b>
A. PATIENTS .....	16
B. CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL .....	17
C. CRITÈRES DE JUGEMENT SECONDAIRES .....	17
D. ÉVALUATION DES PATIENTS .....	18
E. ANALYSES STATISTIQUES .....	20
F. RECUEIL DE DONNÉES ET ÉTHIQUE .....	21
<b>4. RÉSULTATS</b> .....	<b>22</b>
A. POPULATION ET RÉPARTITION DES PATIENTS .....	22
B. CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL .....	23
C. CRITÈRES DE JUGEMENT SECONDAIRES .....	28
D. DEVENIR DES PATIENTS À 1 AN .....	46
<b>5. DISCUSSION</b> .....	<b>47</b>
A. ÉTUDE DES RÉSULTATS ET CONFRONTATION AUX DONNÉES DE LA LITTÉRATURE .....	47
B. LIMITES ET FORCES DE L'ÉTUDE .....	54
C. CONCLUSION .....	55
<b>6. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>56</b>
<b>7. ANNEXES</b> .....	<b>61</b>

## 1. Résumé

**Introduction** : Les études de phase III ont montré que, pour le tocilizumab (TCZ) et l'abatacept (ABA), les formulations intraveineuse (IV) et sous-cutanée (SC) possèdent un profil similaire en termes d'efficacité et de tolérance. Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR), leur place est identique dans la stratégie thérapeutique et le choix final dépend d'une décision médicale partagée entre le rhumatologue et le patient. L'objectif principal de ce travail était d'identifier en vraie vie les facteurs associés au choix de la voie d'administration à l'initiation du TCZ ou de l'ABA dans le traitement de la PR. Les objectifs secondaires étaient d'identifier les facteurs associés au choix de la voie d'administration molécule par molécule à l'initiation puis ceux associés à un maintien ou à un changement de la voie d'administration à 1 an de suivi.

**Méthodes** : Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective et multicentrique (CHU de Lille, CH de Lomme, CH de Valenciennes) incluant les patients atteints de PR pour qui un traitement par TCZ ou ABA a été introduit du 1<sup>er</sup> janvier 2016 au 31 décembre 2017. Le critère de jugement principal était la comparaison directe des caractéristiques des patients traités par voie IV et ceux traités par voie SC lors de l'initiation du TCZ ou de l'ABA, les deux molécules regroupées.

**Résultats** : En comparaison aux patients IV, les patients SC étaient plus jeunes (54,5 vs 60,8 ans) ( $p=0,0044$ ) et plus actifs professionnellement (55,5% vs 29,4%) ( $p=0,0034$ ). Les patients IV présentaient des PR plus anciennes (14,0 vs 8,8 ans) ( $p=0,0063$ ), avec plus de manifestations extra-articulaires (17,9% vs 4,1%) ( $p=0,0199$ ). Les patients IV avaient bénéficié d'un plus grand nombre de bDMARDs antérieurs ( $p=0,0243$ ) et d'un plus grand nombre de bDMARDs antérieurs par voie IV ( $p=0,0001$ ). Ils présentaient un score de Charlson plus élevé (4,45 vs 3,11) ( $p=0,0002$ ) et un DAS28-CRP plus important (4,75 vs 4,39) ( $p=0,0459$ ). Les patients SC

présentaient plus souvent un csDMARD associé (58,1% vs 37,6%) (p=0,0099).

**Conclusion** : Le profil des patients était différent selon la voie d'administration IV ou SC lors de l'initiation du TCZ ou de l'ABA. La voie SC était associée à des patients plus jeunes, plus actifs professionnellement, avec moins de comorbidités, atteints de PR plus récentes, avec moins de manifestations extra-articulaires, et moins actives.

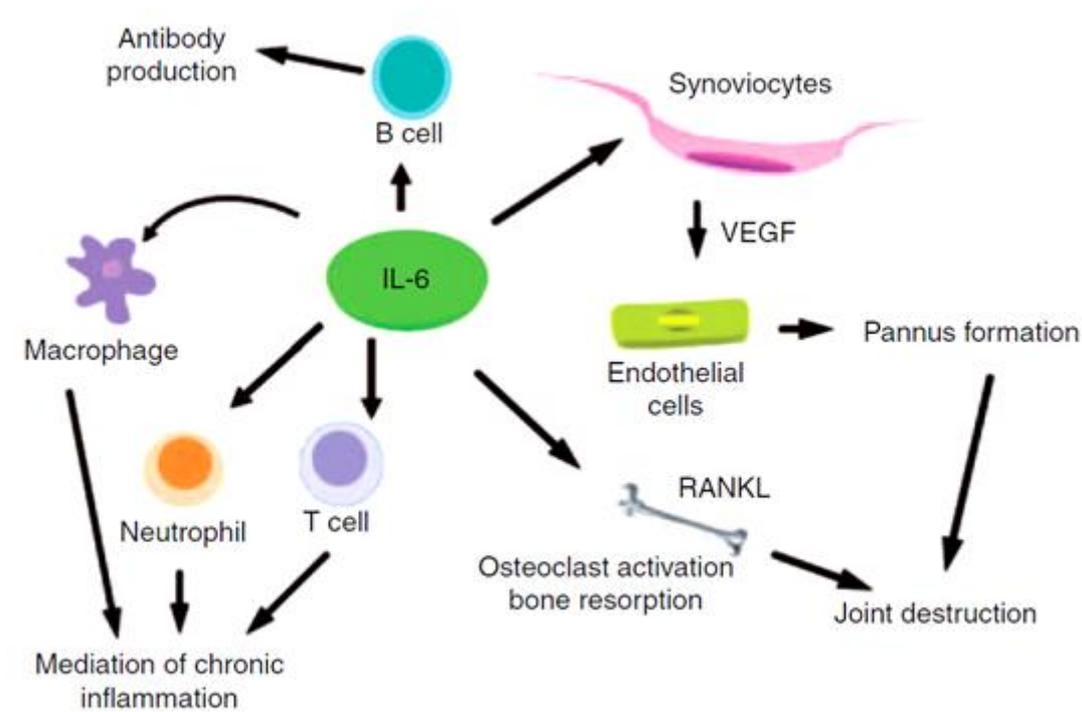
## 2. Introduction

### a. Généralités

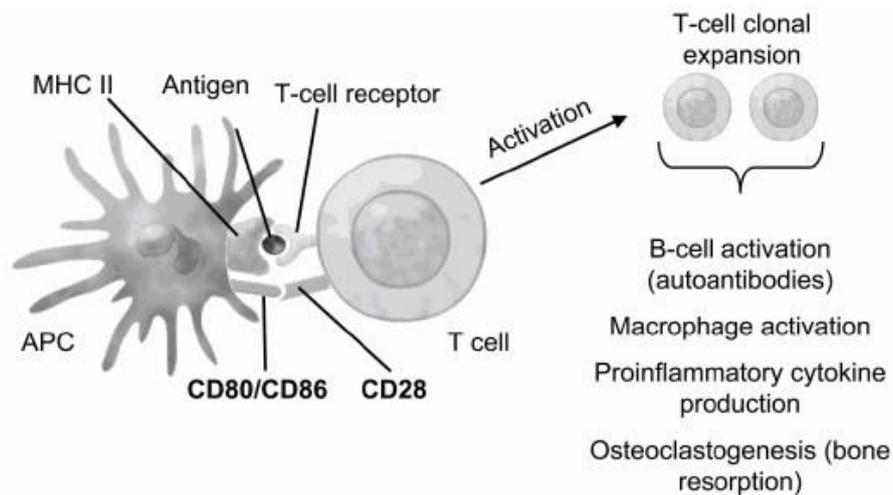
La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire chronique (RIC) le plus fréquent. Sa prévalence dans la population française varie de 0,3 à 0,5% [1].

L'origine exacte de la PR n'est pas complètement élucidée. La survenue de cette pathologie est plurifactorielle, alliant des facteurs génétiques et environnementaux [2]. Elle est liée à une réponse immunitaire inadaptée avec production de cytokines pro-inflammatoires telles que le *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ) ou l'interleukine-6 (IL-6) [3].

L'IL-6 joue un rôle prépondérant dans la physiopathologie de la PR [4]. Il s'agit d'une cytokine pléiotrope, présente en excès suite à cette réponse immunitaire inadaptée et dont le taux sérique est corrélé à l'activité de la pathologie et à la destruction articulaire. Son action est multiple via de nombreuses cibles (Fig. 1).

**Figure 1. Cibles de l'IL-6 au cours de la PR [4].**

L'un des principaux mécanismes de la réaction inflammatoire chronique est la costimulation et la différenciation des lymphocytes T (LT) (Fig. 2) [5]. Celles-ci se font via la présentation d'un antigène par une cellule présentatrice d'antigène (CPA) au complexe majeur d'histocompatibilité de type II présent à la surface du LT (signal 1). Il se produit secondairement l'expression de CD28 à la surface de ce dernier venant se lier au récepteur CD80/86 présent à la surface de la CPA (signal 2). Il en découle l'activation de macrophages et de lymphocytes B responsables de la production de cytokines pro-inflammatoires et d'auto-anticorps. Dans le LT au repos, CTLA4 est dans le cytoplasme et apparaît à sa surface après son activation. CTLA4 partage les mêmes ligands que CD28, et lorsqu'il s'y fixe, entraîne une inhibition de l'état d'activation T.

**Figure 3. Mécanisme de la costimulation des LT au cours de la PR [5].**

Concernant la prise en charge thérapeutique de la PR, les recommandations de la Société Française de Rhumatologie (SFR) [6] et de l'*European League Against Rheumatism* (EULAR) [7] placent toutes deux les *conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug* (csDMARDs) en première ligne du traitement de fond.

L'objectif est l'obtention d'une rémission ou d'un faible niveau d'activité de la maladie, définis respectivement par un *Disease Activity Score 28* (DAS28) inférieur à 2,6 et entre 2,6 et 3,2. Cette stratégie est nommée le *Treat to Target*. Cependant, en cas de non-obtention de cet objectif à 6 mois associé à la présence de facteurs de mauvais pronostic, il est recommandé d'adjoindre un *biological disease-modifying antirheumatic drug* (bDMARD) ou un *targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drug* (tsDMARD) en association au csDMARD.

Depuis ces dernières années, l'arsenal thérapeutique s'est nettement étoffé de nouveaux bDMARDs et tsDMARDs, offrant de multiples options aux rhumatologues.

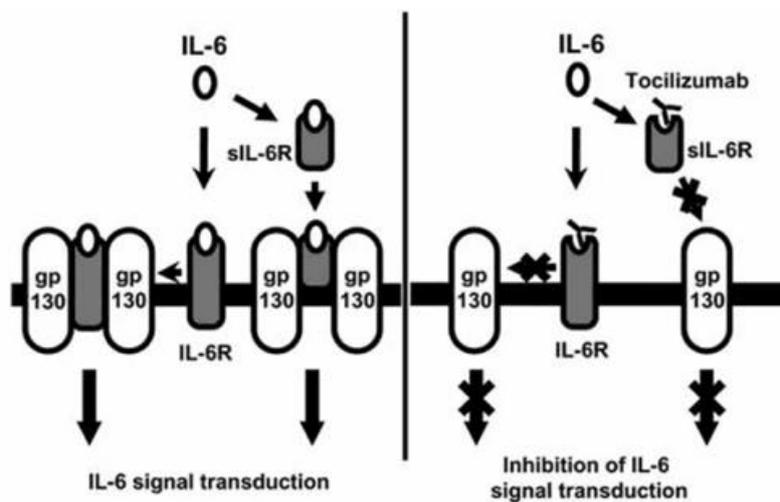
Néanmoins, à ce jour, la place de ces différents traitements, quelle que soit la voie d'administration, demeure identique dans la stratégie thérapeutique, et le choix final doit donc être le résultat d'une décision médicale partagée ou *shared decision-making* (SDM) entre le patient et le médecin [6,7].

## b. Tocilizumab

### Molécule

L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire occupant un rôle prépondérant dans la physiopathologie de la PR [4]. Son action se fait via l'activation de récepteurs membranaires (IL-6R) et de récepteurs solubles (sIL-6R). Le tocilizumab (TCZ) est un anticorps monoclonal humanisé bloquant l'action de l'IL-6R (Fig. 3) [8].

Figure 3. Mécanisme d'action du TCZ [8].



### Voie intraveineuse

Le TCZ a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) le 16 janvier 2009 dans le traitement de la PR, initialement sous forme intraveineuse (IV) à la

posologie de 8 mg/kg toutes les 4 semaines, sans dépasser 800 mg.

Lors de son développement, 5 études internationales de phase III, randomisées et en double aveugle, ont été réalisées pour évaluer son efficacité et sa tolérance chez des patients présentant une PR modérée à sévère :

- les études OPTION [9], LITHE [10] et TOWARD [11] ont montré la supériorité sur la réponse *American College of Rheumatology 20* (ACR20) à 24 semaines du TCZ IV par rapport au placebo, en association au méthotrexate (MTX), chez des patients avec une réponse insuffisante au MTX (ou à tout csDMARD pour l'étude TOWARD) ;
- l'étude RADIATE [12] a montré la supériorité sur la réponse ACR20 à 24 semaines du TCZ IV par rapport au placebo, en association au MTX, chez des patients avec une réponse insuffisante à un anti-TNF- $\alpha$  ;
- l'étude AMBITION [13] a montré la non-infériorité (puis la supériorité suite à un test de supériorité) sur la réponse ACR20 à 24 semaines du TCZ IV en monothérapie par rapport au MTX, chez des patients naïfs de MTX.

#### *Voie sous-cutanée*

Le TCZ par voie sous-cutanée (SC) a reçu une AMM le 23 avril 2014 dans le traitement de la PR. Ce traitement se présente sous la forme d'une seringue préremplie de 162 mg, dont les injections sont effectuées une fois par semaine.

Lors de son développement, 2 études internationales de phase III, randomisées et en double aveugle, ont été réalisées pour évaluer son efficacité et sa tolérance chez des patients présentant une PR modérée à sévère :

- l'étude SUMMACTA [14] a montré la non-infériorité sur la réponse ACR20 à 24

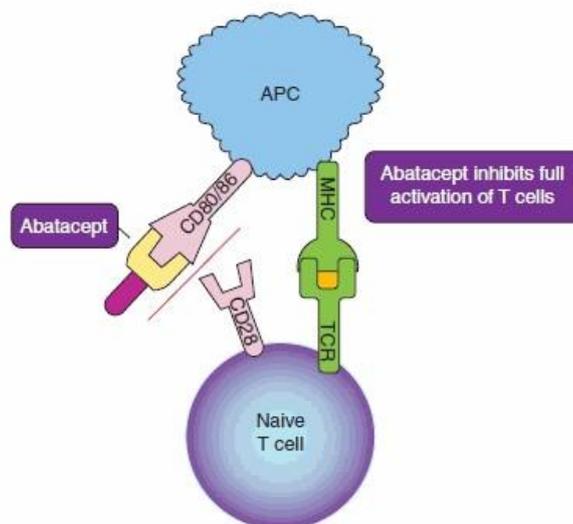
semaines du TCZ SC par rapport au TCZ IV, en association à un csDMARD, chez des patients en échec d'un traitement conventionnel (csDMARD ou anti-TNF- $\alpha$ ) ;

- l'étude BREVACTA [15] a montré la supériorité sur la réponse ACR20 à 24 semaines du TCZ SC par rapport au placebo, en association à un csDMARD, chez des patients en échec d'un traitement conventionnel (csDMARD ou anti-TNF- $\alpha$ ).

### ***c. Abatacept***

#### *Molécule*

L'abatacept (ABA) est une protéine de fusion soluble associant la fraction extracellulaire du CTLA4 et le fragment Fc de l'IgG1 [16]. Il se lie sur les récepteurs CD80/86 des CPA, empêchant leur liaison avec le CD28. L'ABA agit ainsi en modulant spécifiquement la costimulation permettant l'activation des LT impliqués dans la physiopathologie de la PR (Fig. 4) [17].

**Figure 4. Mécanisme d'action de l'ABA [17].**

#### *Voie intraveineuse*

L'ABA a obtenu une AMM le 21 mai 2007 dans le traitement de la PR, initialement sous forme IV. Son administration est mensuelle et sa posologie est fonction du poids avec 500 mg pour un poids inférieur à 60 kg, 750 mg pour un poids entre 60 et 100 kg et 1000 mg au-delà.

Lors de son développement, 3 études internationales de phase III, randomisées et en double aveugle, ont été réalisées pour évaluer son efficacité et sa tolérance chez des patients présentant une PR modérée à sévère :

- l'étude AIM [18] a montré la supériorité sur la réponse ACR20 à 24 semaines de l'ABA par rapport au placebo, en association au MTX, chez des patients en échec du MTX ;
- l'étude ATTAIN [19] a montré la supériorité sur la réponse ACR20 à 24 semaines de l'ABA par rapport au placebo, en association à un csDMARD, chez des patients en échec d'un anti-TNF- $\alpha$  ;
- l'étude ATTEST [20] a montré la supériorité sur le DAS28 à 24 semaines de

l'ABA, ainsi que de l'infliximab dans un second bras de traitement, par rapport au placebo, en association au MTX, chez des patients en échec de MTX.

#### *Voie sous-cutanée*

L'ABA par voie SC a reçu une AMM dans le traitement de la PR le 4 octobre 2012. Ce traitement se présente sous la forme d'une seringue préremplie de 125 mg, dont les injections sont effectuées une fois par semaine.

Lors de son développement, 2 études internationales de phase III, randomisées et en double aveugle, ont été réalisées pour évaluer son efficacité et sa tolérance chez des patients présentant une PR modérée à sévère :

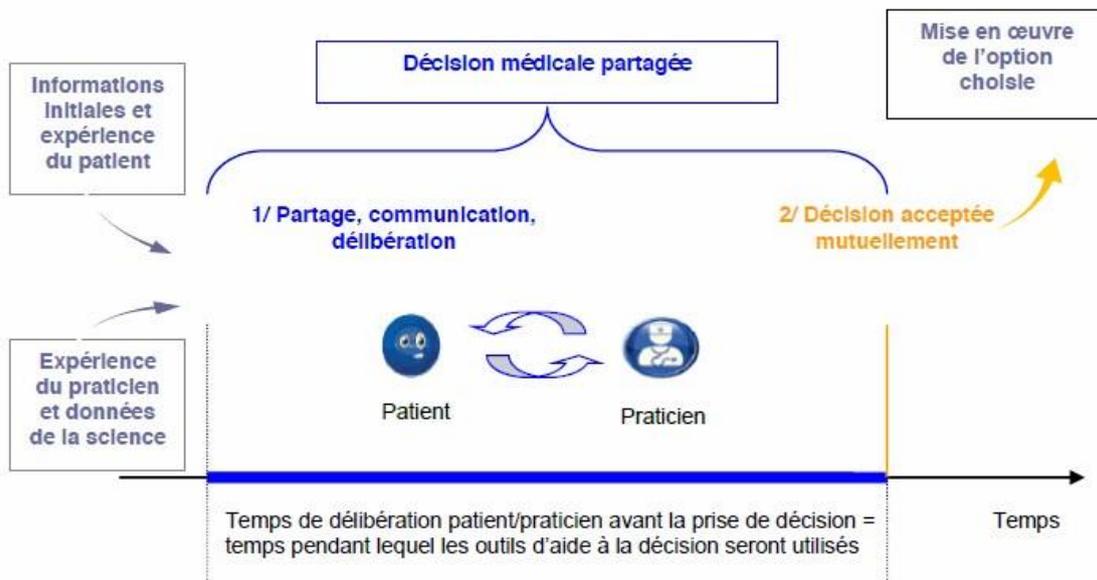
- l'étude ACQUIRE [21] a montré la non-infériorité sur la réponse ACR20 à 24 semaines de l'ABA SC par rapport à l'ABA IV, en association au MTX, chez des patients en échec de MTX ;
- l'étude AMPLE [22] a montré la non-infériorité sur la réponse ACR20 à 1 an de l'ABA SC par rapport à l'adalimumab, en association au MTX, chez des patients en échec de MTX. Il n'a pas été montré de différence significative en termes de tolérance entre les deux groupes en dehors des réactions au point d'injection plus fréquentes pour l'adalimumab et des effets indésirables auto-immuns plus fréquents pour l'ABA.

#### ***d. Décision médicale partagée***

La SDM est un processus de décision réalisé entre un médecin et un patient (Fig. 5) [23]. Elle est dépendante de multiples composantes, avec du côté du médecin une connaissance des données scientifiques actuelles ainsi que son expérience professionnelle, et du côté du patient ses préférences et son expérience personnelle

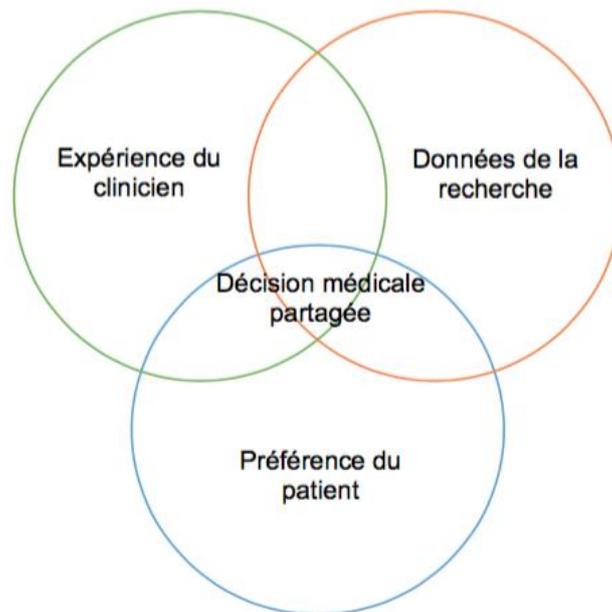
(Fig. 6) [24].

**Figure 5. Le processus de SDM [23].**



Elle se décrit en 4 phases [24] :

- une phase initiale où un premier contact se fait et où le principe de la SDM est présenté au patient ;
- une phase d'information où le médecin transmet au patient les informations relatives à son problème médical et aux éventuelles options thérapeutiques envisageables ;
- une phase de discussion sur ces différentes options où médecin et patient échangent avec leurs propres expériences associées aux données scientifiques sur la solution la plus adaptée ;
- une phase décisionnelle où l'option jugée la plus adaptée est choisie et sa réalisation organisée.

**Figure 6. Composants de la SDM [24].**

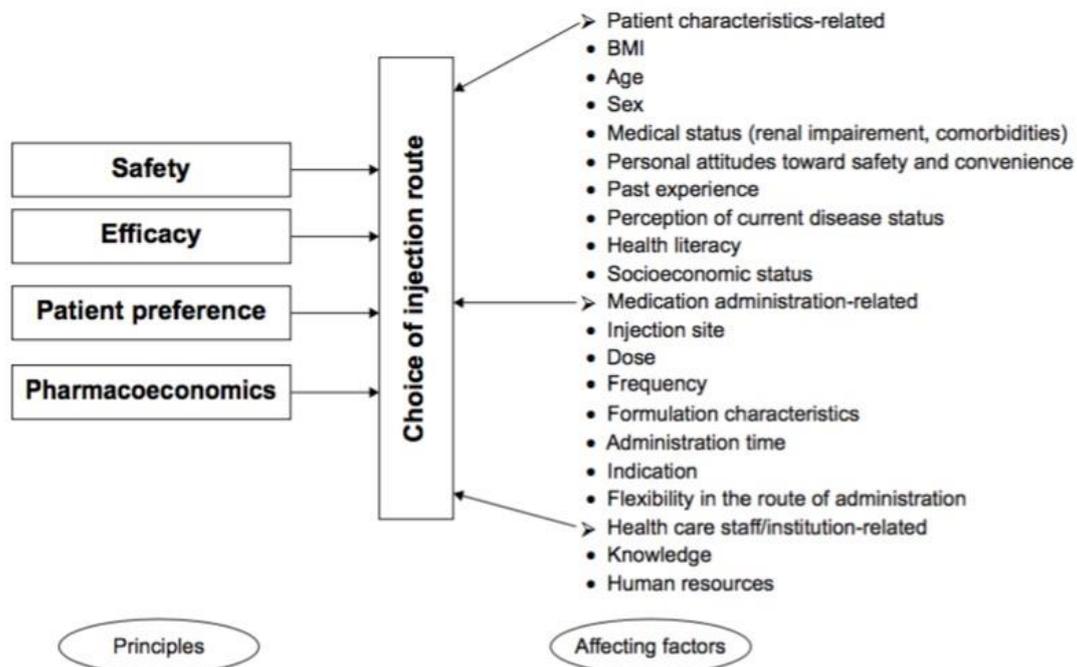
La SDM permet d'améliorer l'adhésion des patients dans la prise en charge de leur RIC [25]. Cette démarche est d'autant plus importante de nos jours du fait de l'accès de plus en plus facilité pour le patient, grâce à internet notamment, à des informations médicales et scientifiques en grande quantité et de qualité inégale [26].

### ***e. Justification de l'étude***

De multiples facteurs sont susceptibles d'influencer le choix de telle ou telle voie d'administration lors de la prescription d'un traitement. Jin et al. [27] considèrent que les 4 facteurs prépondérants sont son efficacité, sa tolérance, les préférences du patient et le contexte médico-économique, les deux premiers étant les plus importants. Si l'efficacité et la tolérance sont similaires selon la voie d'administration, favoriser les préférences du patient permettrait une meilleure adhérence au traitement et un risque d'échec thérapeutique moins grand, tandis que favoriser une voie moins coûteuse permettrait à large échelle d'alléger les coûts globaux en termes de santé. Néanmoins,

de multiples autres facteurs propres au clinicien et au patient peuvent également être mis en cause dans cette décision (Fig. 7).

**Figure 7. Facteurs influençant le choix de la voie d'administration d'un traitement [27].**



Les essais cliniques de phase III et les données post-marketing démontrent que les voies d'administration IV et SC ont une efficacité et un profil de tolérance comparables aussi bien pour le TCZ [14] que pour l'ABA [21].

Il existe néanmoins des différences selon la voie d'administration choisie, notamment en ce qui concerne :

- le rythme d'administration : une fois par mois pour la voie IV, contre une fois par semaine pour la voie SC ;

- les modalités d'injection : en hospitalisation de jour (HDJ) par une infirmière, et après examen d'un médecin, pour la voie IV, contre la possibilité d'auto-injections au domicile, sans examen médical préalable, pour la voie SC ;
- le suivi : une HDJ par mois pour la voie IV, contre une consultation chez le rhumatologue en moyenne tous les 6 mois pour la voie SC ;
- le coût : moindre pour la voie SC [28].

La place de ces traitements, quelle que soit leur voie d'administration, est identique dans la stratégie thérapeutique, et le choix final dépend d'une SDM entre le rhumatologue et le patient [6,7].

Il est logique d'admettre que la manière dont se déroule la SDM est variable d'un rhumatologue, d'un centre et d'un patient à l'autre. En effet, pour un traitement donné, chaque voie d'administration n'a pas systématiquement été proposée de la même manière à chaque patient, chaque médecin a une expérience professionnelle et chaque patient une expérience personnelle et des préférences qui leurs sont propres. Il est donc difficile de mesurer exactement l'importance de l'influence qu'exercent l'un sur l'autre les protagonistes de cette SDM.

Il serait alors intéressant de savoir s'il existe en pratique courante, après le choix de la voie d'administration découlant de la SDM, des profils de patients, selon leurs caractéristiques au moment de l'initiation du traitement, en fonction de la voie d'administration choisie.

Il n'y a aucune étude à notre connaissance ayant étudié en vraie vie les caractéristiques des patients associées au choix actuel de la voie d'administration à l'initiation du TCZ ou de l'ABA. Ces données pourraient aider à orienter encore un peu plus les rhumatologues dans leurs choix futurs.

## **f. Objectifs**

### *Objectif principal*

L'objectif principal est d'identifier en vraie vie les caractéristiques des patients associées à la décision d'opter pour la voie IV ou SC de l'ABA ou du TCZ lors de leur initiation chez les patients présentant une PR.

### *Objectifs secondaires*

Le premier objectif secondaire est d'effectuer une analyse comparative des caractéristiques des patients selon la voie d'administration choisie, molécule par molécule.

Le deuxième objectif secondaire est d'observer sur une période de 12 mois les patients ayant changé de voie d'administration, et d'effectuer une analyse comparative des caractéristiques des patients selon la nouvelle voie d'administration, les deux molécules regroupées.

### 3. Méthodes

#### **a. Patients**

##### *Type d'étude*

Il s'agit d'une étude rétrospective, non interventionnelle, multicentrique réalisée au sein des services de rhumatologie du CHRU de Lille, du CH de Lomme et du CH de Valenciennes.

##### *Population source*

La population est constituée des patients atteints de PR suivis dans les services de rhumatologie du CHRU de Lille, du CH de Lomme et du CH de Valenciennes.

##### *Critères d'inclusion*

Nous avons inclus tous les patients :

- âgés d'au moins 18 ans ;
- ayant un diagnostic de PR satisfaisant les critères ACR/EULAR 2010 (Annexe 1) [29] ;
- chez qui un traitement par TCZ (IV ou SC) ou ABA (IV ou SC) a été initié entre le 1<sup>er</sup> janvier 2016 et le 31 décembre 2017.

##### *Critères d'exclusion*

Nous avons exclu les patients inclus dans un autre essai clinique interventionnel.

### ***b. Critère de jugement principal***

Le critère de jugement principal est la comparaison directe des caractéristiques des patients entre ceux traités par voie IV (IV total) et ceux traités par voie SC (SC total) lors de l'initiation du TCZ ou de l'ABA.

### ***c. Critères de jugement secondaires***

Les critères de jugement secondaires sont :

- la comparaison directe des caractéristiques des patients entre ceux traités par voie IV (TCZ IV) et ceux traités par voie SC (TCZ SC) lors de l'initiation du TCZ ;
- la comparaison directe des caractéristiques des patients entre ceux traités par voie IV (ABA IV) et ceux traités par voie SC (ABA SC) lors de l'initiation de l'ABA ;
- la comparaison directe entre les patients ayant changé de voie d'administration de la forme IV à la forme SC (IV-SC) et ceux ayant maintenu la formulation initiale IV (IV-IV) ;
- l'analyse descriptive des patients ayant changé de voie d'administration de la forme SC à la forme IV (SC-IV) et de ceux ayant maintenu la formulation initiale SC (SC-SC).

## **d. Evaluation des patients**

### *Recueil de données à M0*

Lors de l'initiation du traitement par TCZ ou ABA, les données suivantes ont été collectées :

- données sociodémographiques : genre, date de naissance, âge à l'instauration, statut socio-professionnel (actif, inactif, retraité), distance centre-domicile ;
- histoire de la PR : ancienneté de la PR, marqueurs d'auto-immunité (facteur rhumatoïde [FR] et/ou anticorps anti-peptides cycliques citrullinés [anti-CCP]), caractère érosif du rhumatisme, manifestations extra-articulaires (altération de l'état général, nodules rhumatoïdes, adénopathies, vascularite rhumatoïde, syndrome sec, atteinte cardiaque, atteinte pulmonaire, atteinte rénale, atteinte oculaire, manifestations hématologiques), traitements antérieurs de la PR (csDMARDs, bDMARDs), antécédent de prise de bDMARDs par voie IV et/ou SC ;
- comorbidités :
  - paramètres anthropométriques : poids, taille, indice de masse corporelle (IMC) ;
  - statut tabagique : tabagisme actif, tabagisme sevré, pas de tabagisme ;
  - facteurs de risque et pathologies vasculaires : hypertension artérielle (HTA), diabète de type II, complications du diabète (rétinopathie, néphropathie, neuropathie), dyslipidémie, accident vasculaire cérébral (AVC), infarctus du myocarde (IDM), artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) ;
  - pathologies pulmonaires : bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), asthme, dilatation des bronches (DDB), pneumopathie

- interstitielle diffuse (PID) ;
- pathologies rénales : insuffisance rénale ;
- pathologies digestives : ulcère gastroduodéal, diverticulose ;
- pathologies néoplasiques : cancers solides, cancers solides métastatiques ;
- pathologies rhumatologiques autres : maladie de système, ostéoporose ;
- pathologies infectieuses : infections sévères, infections opportunistes, infections banales à répétition ;
- pathologies psychiatriques et autres : dépression, fibromyalgie, démence ;
- score de Charlson ;
- nombre de comorbidités (0, 1, 2, 3 ou plus) ;
- données cliniques et biologiques en lien avec la PR au moment de l'initiation du TCZ ou de l'ABA : DAS28-CRP, DAS28-VS, nombre d'articulations douloureuses (NAD), nombre d'articulations gonflées (NAG), appréciation globale du patient de l'activité de la maladie sur une échelle visuelle analogique (EVA) de 100 mm, appréciation de la douleur par le patient sur une EVA de 100 mm, *C-reactive protein* (CRP), vitesse de sédimentation (VS) ;
- voie d'administration du TCZ ou de l'ABA ;
- traitements concomitants : csDMARD, corticothérapie.

### *Recueil de données à M12*

A 12 mois de l'initiation du TCZ ou de l'ABA, les données suivantes ont été collectées :

- données cliniques et biologiques en lien avec la PR au moment de l'initiation du TCZ ou de l'ABA : DAS28-CRP, DAS28-VS, NAD, NAG, appréciation globale du patient de l'activité de la maladie sur une EVA de 100 mm, appréciation de la douleur par le patient sur une EVA de 100 mm, CRP, VS ;
- voie d'administration du TCZ ou de l'ABA ;
- traitements concomitants : csDMARD, corticothérapie.
- devenir du traitement : maintien du traitement, arrêt du traitement, motif de l'arrêt, changement de voie d'administration, motif du changement.

### ***e. Analyses statistiques***

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart-type ou par la médiane et l'étendue interquartile en cas de distribution non-gaussienne. La normalité des distributions a été évaluée graphiquement à l'aide d'histogrammes et par le test de Shapiro-Wilk. Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et les pourcentages de chaque modalité.

La comparaison de groupes selon les paramètres numériques était réalisée par le test T de Student (ou U de Mann-Whitney en cas d'écart à la normalité). Pour les paramètres qualitatifs, nous avons réalisé le test de Chi<sup>2</sup> (ou le test exact de Fisher en cas d'effectif théorique inférieur à 5).

Les tests statistiques ont été effectués avec un risque alpha à 0,05.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute, Cary, N.C. 25513; version 9.4).

### ***f. Recueil de données et éthique***

Les données ont été recueillies via les dossiers médicaux des patients contenant les courriers et les comptes rendus des différentes consultations, hospitalisations conventionnelles et HDJ.

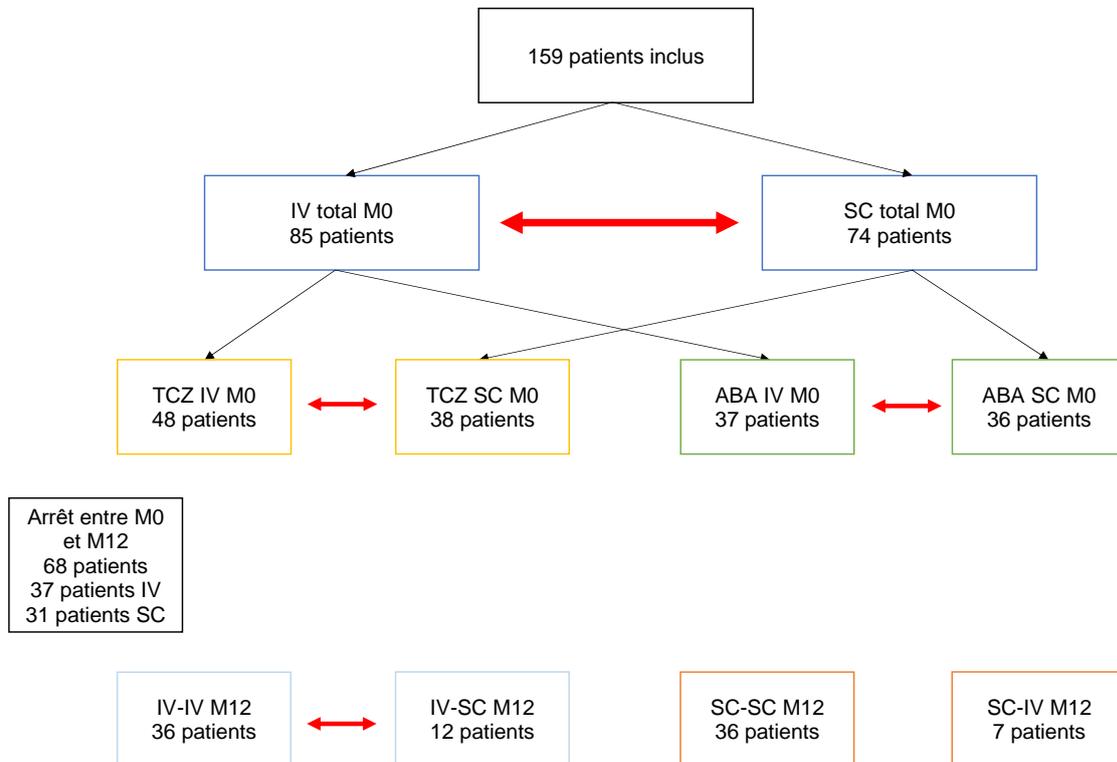
L'étude a fait l'objet d'une déclaration au Comité National de l'Informatique et des Libertés (CNIL) du CHRU de Lille autorisant le recueil des données sur chacun des sites. L'étude a été enregistrée dans le registre de l'Institut National des Données de Santé (INDS) sous la méthodologie de référence MR004.

Enfin, la non-opposition des patients à participer à l'étude a été obtenue par le biais d'un courrier informatif envoyé individuellement à chacun d'entre eux.

## 4. Résultats

### a. Population et répartition des patients

Figure 8. Répartition des patients.



La figure 8 décrit la répartition des patients inclus dans notre étude. Nous avons inclus un total de 159 patients. 85 patients ont été inclus dans le groupe IV total et 74 dans le groupe SC total. 48 patients ont été inclus dans le groupe TCZ IV et 38 dans le groupe TCZ SC. 37 patients ont été inclus dans le groupe ABA IV et 36 dans le groupe ABA SC.

A 1 an de suivi, 68 patients ont interrompu leur biothérapie initiale (37 dans le groupe IV total et 31 dans le groupe SC total). 36 patients ont maintenu la voie IV instaurée initialement et 12 sont passés de la forme IV à la forme SC. 36 patients ont maintenu la voie SC et 7 sont passés de la forme SC à la forme IV.

### b. Critère de jugement principal

Tableau 1. Caractéristiques sociodémographiques des populations IV total vs SC total.

		TOTAL (n=159)	IV (n=85)	SC (n=74)	p
<b>Genre</b>					
• Femmes	n (%)	111 (69,8)	60 (70,6)	51 (68,9)	0,8191
• Hommes	n (%)	48 (30,2)	25 (29,4)	23 (31,1)	
<b>Age (années)</b>	moyenne (DS)	57,8 (13,9)	60,8 (13,0)	54,5 (14,3)	<b>0,0044</b>
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	n	119	65	54	0,3906
	moyenne (DS)	26,6 (5,0)	27,0 (5,1)	26,2 (4,8)	
<b>Poids (kg)</b>	n	128	72	56	
	moyenne (DS)	74,0 (15,8)	74,5 (15,7)	73,5 (16,1)	
<b>Taille (m)</b>	n	117	65	52	
	moyenne (DS)	1,66 (0,08)	1,65 (0,08)	1,67 (0,09)	
<b>Activité professionnelle</b>	n	157	85	72	<b>0,0034</b>
• Activité	n (%)	65 (41,4)	25 (29,4)	40 (55,5)	
• Inactivité	n (%)	25 (15,9)	15 (17,7)	10 (13,9)	
• Retraite	n (%)	67 (42,7)	45 (52,9)	22 (30,6)	
<b>DDC (km)</b>	moyenne (DS)	32,1 (29,5)	33,6 (31,7)	30,3 (26,8)	0,6104
	médiane (Q1-Q3)	20,0 (10,0-46,0)	20,0 (10,0-46,0)	20,0 (11,0-44,0)	
<b>Centre</b>					
• Lille	n (%)	79 (49,8)	38 (44,7)	41 (55,4)	
• Valenciennes	n (%)	40 (25,1)	25 (29,4)	15 (20,3)	
• Lomme	n (%)	40 (25,1)	22 (25,9)	18 (24,3)	

Les patients du groupe IV total étaient plus âgés que ceux du groupe SC total (âge moyen de 60,8 vs 54,5 ans) ( $p=0,0044$ ). Les patients du groupe SC total étaient plus actifs professionnellement (55,5% vs 29,4%) tandis que les patients du groupe IV total étaient plus fréquemment retraités (52,9% vs 30,6%) ( $p=0,0034$ ).

Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes concernant l'IMC (IMC moyen à 27,0 kg/m<sup>2</sup> dans le groupe IV total vs 26,2 kg/m<sup>2</sup> dans le groupe SC total) ( $p=0,3906$ ).

Tableau 2. Caractéristiques de la PR des populations IV total vs SC total.

		TOTAL (n=159)	IV (n=85)	SC (n=74)	p
<b>Groupe</b>					
• TCZ	n (%)	86 (54,1)	48 (56,5)	38 (51,3)	0,5182
• ABA	n (%)	73 (45,9)	37 (43,5)	36 (48,7)	
<b>Ancienneté de la PR (années)</b>	n	150	82	68	<b>0,0063</b>
	moyenne (DS)	11,6 (10,8)	14,0 (11,9)	8,8 (8,6)	
	médiane (Q1-Q3)	9,0 (3,0-18,0)	11,5 (4,0-21,0)	5,5 (2,0-13,5)	
<b>PR immunopositive</b>	n	156	82	74	0,9737
• FR et/ou anti-CCP	n (%)	139 (89,1)	73 (89,0)	66 (89,2)	
○ FR	n (%)	122 (78,2)	66 (80,5)	56 (75,7)	
○ Anti-CCP	n (%)	127 (81,4)	68 (82,9)	59 (79,7)	
<b>PR érosive</b>	n	156	83	73	0,2001
	n (%)	98 (62,8)	56 (67,5)	42 (57,5)	
<b>Manifestations extra-articulaires</b>	n	157	84	73	<b>0,0199</b>
• Absent	n (%)	122 (77,7)	62 (73,8)	60 (82,2)	
• Nodules rhumatoïdes	n (%)	17 (10,8)	7 (8,3)	10 (13,7)	
• Autre	n (%)	18 (11,5)	15 (17,9)	3 (4,1)	
<b>csDMARDs antérieurs</b>	moyenne (DS)	1,97 (1,08)	2,09 (1,10)	1,84 (1,05)	0,1280
	médiane (Q1-Q3)	2,0 (1,0-3,0)	2,0 (1,0-3,0)	1,0 (2,0-2,0)	
• MTX per os	n (%)	137 (86,2)	73 (85,9)	64 (86,5)	
• MTX SC	n (%)	137 (86,2)	71 (83,5)	66 (89,2)	
• Léflunomide	n (%)	78 (49,1)	47 (55,3)	31 (41,9)	
• Sulfasalazine	n (%)	41 (25,8)	25 (29,4)	16 (21,6)	
• Hydroxychloroquine	n (%)	28 (17,6)	16 (18,8)	12 (16,2)	
• Sels d'or	n (%)	18 (11,3)	11 (12,9)	7 (9,5)	
<b>bDMARDs antérieurs</b>	moyenne (DS)	1,48 (1,56)	1,79 (1,78)	1,12 (1,17)	<b>0,0243</b>
	médiane (Q1-Q3)	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-3,0)	1,0 (0,0-2,0)	
• Adalimumab	n (%)	46 (28,9)	27 (31,8)	19 (25,7)	
• Certolizumab	n (%)	20 (12,7)	11 (13,1)	9 (12,2)	
• Etanercept	n (%)	74 (46,5)	42 (49,4)	32 (43,2)	
• Golimumab	n (%)	11 (6,9)	6 (7,1)	5 (6,8)	
• Infliximab	n (%)	16 (10,1)	14 (16,5)	2 (2,7)	
• TCZ IV	n (%)	13 (8,2)	11 (12,9)	2 (2,7)	
• TCZ SC	n (%)	7 (4,4)	4 (4,7)	3 (4,1)	
• ABA IV	n (%)	11 (6,9)	11 (12,9)	0	
• ABA SC	n (%)	6 (3,8)	4 (4,7)	2 (2,7)	
• Rituximab	n (%)	26 (16,4)	19 (22,4)	7 (9,5)	
• Anakinra	n (%)	5 (3,1)	3 (3,5)	2 (2,7)	
<b>bDMARDs IV antérieurs</b>	moyenne (DS)	0,42 (0,80)	0,65 (0,96)	0,15 (0,43)	
	médiane (Q1-Q3)	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-0,0)	
<b>bDMARDs SC antérieurs</b>	moyenne (DS)	1,06 (1,09)	1,14 (1,16)	0,97 (1,01)	0,4568
	médiane (Q1-Q3)	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	

Les patients du groupe IV total présentaient des PR plus anciennes que ceux du groupe SC total (14,0 vs 8,8 années) (p=0,0063). Ils présentaient également plus de manifestations extra-articulaires (hors nodules rhumatoïdes) que les patients du groupe SC total (17,9% vs 4,1%) (p=0,0199). Les patients IV total avaient bénéficié d'un plus grand nombre de bDMARDs antérieurs par rapport au groupe SC total (p=0,0243). Enfin, les patients du groupe IV total avaient bénéficié d'un plus grand

nombre de bDMARDs par voie IV par rapport au groupe SC total ( $p=0,0001$ ).

Aucune différence significative n'a été retrouvée pour l'immunopositivité ou le caractère érosif des PR entre les deux groupes.

**Tableau 3. Comorbidités des populations IV total vs SC total.**

		TOTAL (n=159)	IV (n=85)	SC (n=74)	p
<b>Score de Charlson</b>	<i>moyenne (DS)</i>	3,82 (2,48)	4,45 (2,48)	3,11 (2,29)	<b>0,0002</b>
	<i>médiane (Q1-Q3)</i>	3,0 (2,0-6,0)	4,0 (2,0-6,0)	2,5 (1,0-4,0)	
<b>Nombre de comorbidités</b>					<b>0,0042</b>
• Aucune	<i>n (%)</i>	38 (23,9)	13 (15,3)	25 (33,8)	
• 1	<i>n (%)</i>	41 (25,8)	21 (24,7)	20 (27,0)	
• 2	<i>n (%)</i>	32 (20,1)	16 (18,8)	16 (21,6)	
• 3 ou plus	<i>n (%)</i>	48 (30,2)	35 (41,2)	13 (17,6)	
<b>Tabagisme</b>	<i>n</i>	137	72	65	0,1558
• Absent	<i>n (%)</i>	64 (46,7)	32 (44,4)	32 (49,2)	
• Tabagisme sevré	<i>n (%)</i>	33 (24,1)	22 (30,6)	11 (16,9)	
• Tabagisme actif	<i>n (%)</i>	40 (29,2)	18 (25,0)	22 (33,9)	
<b>HTA</b>	<i>n (%)</i>	61 (38,4)	36 (42,4)	25 (33,8)	0,2677
<b>Diabète</b>	<i>n (%)</i>	28 (17,6)	18 (21,4)	10 (13,5)	0,1936
<b>Diabète compliqué</b>	<i>n (%)</i>	6 (3,8)	4 (4,7)	2 (2,7)	
• Rétinopathie	<i>n (%)</i>	3 (1,9)	2 (2,4)	1 (1,4)	
• Néphropathie	<i>n (%)</i>	1 (0,6)	1 (1,2)	0	
• Neuropathie	<i>n (%)</i>	3 (1,9)	2 (2,4)	1 (1,4)	
<b>Dyslipidémie</b>	<i>n (%)</i>	25 (15,7)	17 (20,0)	8 (10,8)	
<b>AVC</b>	<i>n (%)</i>	8 (5,0)	8 (9,4)	0	
<b>IDM</b>	<i>n (%)</i>	12 (7,6)	9 (10,6)	3 (4,0)	0,1197
<b>AOMI</b>	<i>n (%)</i>	8 (5,0)	7 (8,2)	1 (1,4)	
<b>BPCO</b>	<i>n (%)</i>	19 (12,0)	11 (12,9)	8 (10,8)	0,6596
<b>Asthme</b>	<i>n (%)</i>	11 (6,9)	6 (7,1)	5 (6,8)	
<b>DDB</b>	<i>n (%)</i>	8 (5,0)	6 (7,1)	2 (2,7)	
<b>PID</b>	<i>n (%)</i>	10 (6,3)	8 (9,4)	2 (2,7)	
<b>Insuffisance rénale chronique</b>	<i>n (%)</i>	9 (5,7)	7 (8,2)	2 (2,7)	
<b>Ulcère gastro-duodénal</b>	<i>n (%)</i>	15 (9,4)	7 (8,2)	8 (10,8)	
<b>Diverticulose</b>	<i>n (%)</i>	12 (7,6)	8 (9,4)	4 (5,4)	
<b>Cancer solide</b>	<i>n (%)</i>	15 (9,4)	9 (10,6)	6 (8,1)	0,5936
• Dont métastatique	<i>n (%)</i>	3 (1,9)	2 (2,4)	1 (1,4)	
<b>Autre maladie de système</b>	<i>n (%)</i>	20 (12,6)	14 (16,5)	6 (8,1)	0,1127
<b>Ostéoporose</b>	<i>n (%)</i>	29 (18,2)	23 (27,1)	6 (8,1)	<b>0,0020</b>
<b>Infection</b>	<i>n (%)</i>	47 (29,6)	31 (36,5)	16 (21,6)	<b>0,0407</b>
• Infection sévère	<i>n (%)</i>	30 (18,9)	24 (28,2)	6 (8,1)	
• Infection opportuniste	<i>n (%)</i>	6 (3,8)	3 (3,5)	3 (4,1)	
• Infection banale à répétition	<i>n (%)</i>	22 (13,8)	13 (15,3)	9 (12,2)	
<b>Dépression</b>	<i>n (%)</i>	19 (12,0)	10 (11,8)	9 (12,2)	
<b>Fibromyalgie</b>	<i>n (%)</i>	3 (1,9)	3 (3,5)	0	
<b>Démence</b>	<i>n (%)</i>	4 (2,5)	3 (3,4)	1 (1,4)	

Les patients du groupe IV total présentaient un score de Charlson plus élevé ( $p=0,0002$ ). De plus, 41,2% des patients du groupe IV total présentaient au moins 3

comorbidités contre 17,6% dans le groupe SC total, et à l'inverse, 33,8% des patients du groupe SC total ne présentaient aucune comorbidité contre 15,3% dans le groupe IV total ( $p=0,0042$ ). De plus, les patients du groupe IV total présentaient plus d'antécédents infectieux que le groupe SC total (36,5% vs 21,6%) ( $p=0,0020$ ). Ils étaient également plus fréquemment atteints d'ostéoporose (27,1% vs 8,1%) ( $p=0,0407$ ).

Bien que ces différences ne soient pas significatives, les patients du groupe IV total avaient numériquement plus de diabète (21,2% vs 13,5%) ( $p=0,1936$ ), d'antécédent d'IDM (10,6% vs 4,0%) ( $p=0,1197$ ) ou une maladie de système autre (16,5% vs 8,1%) ( $p=0,1127$ ).

**Tableau 4. Activité de la PR et traitements associés à l'initiation du traitement pour les populations IV total et SC total.**

		TOTAL (n=159)	IV (n=85)	SC (n=74)	p
<b>DAS28-CRP</b>	<i>n</i>	142	82	60	
	<i>moyenne (DS)</i>	4,60 (1,07)	4,75 (1,08)	4,39 (1,03)	<b>0,0459</b>
<b>DAS28-VS</b>	<i>n</i>	87	51	36	
	<i>moyenne (DS)</i>	4,76 (1,33)	4,84 (1,36)	4,65 (1,30)	
<b>NAD</b>	<i>n</i>	157	85	72	
	<i>moyenne (DS)</i>	7,24 (5,86)	8,38 (6,20)	5,90 (5,16)	
<b>NAG</b>	<i>n</i>	157	85	72	
	<i>moyenne (DS)</i>	4,46 (3,75)	4,58 (3,92)	4,32 (3,56)	
<b>EVA Activité (mm)</b>	<i>n</i>	148	84	64	
	<i>moyenne (DS)</i>	59,8 (22,4)	60,5 (21,6)	58,9 (23,5)	
<b>EVA Douleur (mm)</b>	<i>n</i>	90	53	37	
	<i>moyenne (DS)</i>	55,8 (23,1)	57,5 (20,9)	53,5 (26,1)	
<b>CRP (mg/l)</b>	<i>n</i>	148	82	66	
	<i>moyenne (DS)</i>	22,5 (29,5)	25,1 (31,8)	19,24 (26,2)	
	<i>médiane (Q1-Q3)</i>	11,0 (3,1-28,8)	13,5 (3,3-31,0)	10,0 (3,0-23,0)	0,4868
<b>VS (mm)</b>	<i>n</i>	95	52	43	
	<i>moyenne (DS)</i>	30,1 (30,0)	29,7 (29,8)	30,6 (30,6)	
<b>csDMARD associé</b>	<i>n (%)</i>	75 (47,2)	32 (37,7)	43 (58,1)	<b>0,0099</b>
• MTX per os	<i>n (%)</i>	14 (8,8)	4 (4,7)	10 (13,5)	
• MTX SC	<i>n (%)</i>	41 (25,8)	16 (18,8)	25 (33,8)	
• Léflunomide	<i>n (%)</i>	17 (10,7)	9 (10,6)	8 (10,8)	
• Sulfasalazine	<i>n (%)</i>	4 (2,5)	2 (2,4)	2 (2,7)	
• Hydroxychloroquine	<i>n (%)</i>	5 (3,1)	3 (3,5)	2 (2,7)	
<b>Corticothérapie</b>	<i>n (%)</i>	89 (56,0)	48 (56,5)	41 (55,4)	
• Posologie (mg/j)	<i>moyenne (DS)</i>	14,0 (11,3)	14,2 (3,9)	13,9 (6,8)	0,8957

Les patients du groupe IV total présentaient un DAS28-CRP moyen plus important par rapport aux patients du groupe SC total (4,75 vs 4,39) ( $p=0,0459$ ). Les patients du groupe SC total présentaient plus souvent un csDMARD associé à leur bDMARD que les patients du groupe IV total (58,1% vs 37,6%) ( $p=0,0099$ ).

Aucune différence n'a été mise en évidence en ce qui concerne l'utilisation d'une corticothérapie associée.

### c. Critères de jugement secondaires

#### i. TCZ IV vs TCZ SC à M0

**Tableau 5. Caractéristiques sociodémographiques des populations TCZ IV vs TCZ SC.**

		TOTAL (n=86)	IV (n=48)	SC (n=38)	p
<b>Genre</b>					
• Femmes	<i>n (%)</i>	62 (72,1)	34 (70,8)	28 (73,7)	0,7697
• Hommes	<i>n (%)</i>	24 (27,9)	14 (29,2)	10 (26,3)	
<b>Age (années)</b>	<i>moyenne (DS)</i>	55,7 (13,9)	59,1 (13,5)	51,4 (13,3)	<b>0,0096</b>
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<i>n</i>	64	35	29	0,3078
	<i>moyenne (DS)</i>	26,7 (4,8)	27,2 (4,4)	26,0 (5,3)	
<b>Poids (kg)</b>	<i>n</i>	70	41	29	
	<i>moyenne (DS)</i>	74,0 (15,1)	74,8 (13,3)	72,9 (17,4)	
<b>Taille (m)</b>	<i>n</i>	63	35	28	
	<i>moyenne (DS)</i>	1,65 (1,07)	1,64 (0,06)	1,67 (0,08)	
<b>Activité professionnelle</b>	<i>n</i>	85	48	37	<b>0,0347</b>
• Activité	<i>n (%)</i>	40 (47,1)	17 (35,4)	23 (62,2)	
• Inactivité	<i>n (%)</i>	15 (17,6)	9 (18,8)	6 (16,2)	
• Retraite	<i>n (%)</i>	30 (35,3)	22 (45,8)	8 (21,6)	
<b>DDC (km)</b>	<i>moyenne (DS)</i> <i>médiane (Q1-Q3)</i>	31,8 (30,5) 20,0 (10,0-42,0)	31,9 (31,5) 19,5 (10,0-41,0)	31,6 (29,5) 20,5 (8,0-44,0)	0,9618
<b>Centre</b>					
• Lille	<i>n (%)</i>	41 (47,7)	20 (41,7)	21 (55,3)	
• Valenciennes	<i>n (%)</i>	25 (29,1)	18 (37,5)	7 (18,4)	
• Lomme	<i>n (%)</i>	20 (23,2)	10 (20,8)	10 (26,3)	

Comme pour les populations IV total et SC total, les patients du groupe TCZ IV étaient plus âgés que ceux du groupe TCZ SC (en moyenne 59,1 vs 51,4 ans) ( $p=0,0096$ ). Ils étaient également plus fréquemment à la retraite (45,8% vs 21,6%) tandis que les patients du groupe TCZ SC étaient plus actifs professionnellement (62,2% vs 35,4%) ( $p=0,0347$ ).

Tableau 6. Caractéristiques de la PR des populations TCZ IV vs TCZ SC.

		TOTAL (n=86)	IV (n=48)	SC (n=38)	p
<b>Ancienneté de la PR (années)</b>	<i>n</i>	80	46	34	
	<i>moyenne (DS)</i>	10,9 (11,5)	13,6 (13,1)	7,2 (7,8)	
	<i>médiane (Q1-Q3)</i>	7,5 (2,0-15,0)	10,0 (3,0-19,0)	3,5 (2,0-10,0)	<b>0,0278</b>
<b>PR immunopositive</b>	<i>n</i>	84	46	38	
• FR et/ou anti-CCP	<i>n (%)</i>	75 (89,2)	42 (91,3)	33 (86,8)	0,7252
○ FR	<i>n (%)</i>	64 (76,2)	37 (80,4)	27 (71,1)	
○ Anti-CCP	<i>n (%)</i>	71 (84,5)	40 (87,0)	31 (81,6)	
<b>PR érosive</b>	<i>n</i>	84	46	38	
	<i>n (%)</i>	48 (57,1)	30 (65,2)	18 (47,4)	0,0999
<b>Manifestations extra-articulaires</b>	<i>n</i>	84	47	37	
• Absent	<i>n (%)</i>	70 (83,3)	36 (76,6)	34 (91,9)	
• Nodules rhumatoïdes	<i>n (%)</i>	4 (4,8)	2 (4,3)	2 (5,4)	0,0519
• Autre	<i>n (%)</i>	10 (11,9)	9 (19,1)	1 (2,7)	
<b>csDMARDs antérieurs</b>	<i>moyenne (DS)</i>	1,92 (1,02)	2,04 (1,11)	1,76 (0,88)	
	<i>médiane (Q1-Q3)</i>	2,0 (1,0-3,0)	2,0 (1,0-3,0)	2,0 (1,0-2,0)	0,3158
• MTX per os	<i>n (%)</i>	72 (83,7)	39 (81,3)	33 (86,8)	
• MTX SC	<i>n (%)</i>	76 (88,4)	41 (85,4)	35 (92,1)	
• Léflunomide	<i>n (%)</i>	44 (51,2)	26 (54,2)	18 (47,4)	
• Sulfasalazine	<i>n (%)</i>	20 (23,3)	15 (31,3)	5 (13,2)	
• Hydroxychloroquine	<i>n (%)</i>	10 (11,6)	6 (12,5)	4 (10,5)	
• Sels d'or	<i>n (%)</i>	9 (10,5)	6 (12,5)	3 (7,9)	
<b>bDMARDs antérieurs</b>	<i>moyenne (DS)</i>	1,51 (1,69)	1,81 (2,00)	1,11 (1,13)	
	<i>médiane (Q1-Q3)</i>	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-3,0)	1,0 (0,0-2,0)	0,1378
• Adalimumab	<i>n (%)</i>	26 (30,2)	17 (35,4)	9 (23,7)	
• Certolizumab	<i>n (%)</i>	11 (12,9)	5 (10,6)	6 (15,8)	
• Etanercept	<i>n (%)</i>	38 (44,2)	22 (45,8)	16 (42,1)	
• Golimumab	<i>n (%)</i>	8 (9,3)	4 (8,3)	4 (10,5)	
• Infliximab	<i>n (%)</i>	10 (11,6)	9 (18,8)	1 (2,6)	
• ABA IV	<i>n (%)</i>	10 (11,6)	10 (20,8)	0	
• ABA SC	<i>n (%)</i>	6 (7,0)	4 (8,3)	2 (5,3)	
• Rituximab	<i>n (%)</i>	13 (15,1)	11 (22,9)	2 (5,3)	
• Anakinra	<i>n (%)</i>	2 (2,3)	2 (4,2)	0	
<b>bDMARDs IV antérieurs</b>	<i>moyenne (DS)</i>	0,44 (0,92)	0,69 (1,09)	0,13 (0,47)	
	<i>médiane (Q1-Q3)</i>	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-0,0)	<b>0,0019</b>
<b>bDMARDs SC antérieurs</b>	<i>moyenne (DS)</i>	1,07 (1,17)	1,15 (1,29)	0,97 (1,00)	
	<i>médiane (Q1-Q3)</i>	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	0,7931

De la même manière que pour les populations IV total et SC total, les patients du groupe TCZ IV présentaient une PR plus ancienne ( $p=0,0278$ ) et avaient bénéficié de plus de bDMARDs par voie IV antérieurement par rapport aux patients du groupe TCZ SC. On notait que 19,2% des patients du groupe TCZ IV présentaient une manifestation extra-articulaire (hors nodules rhumatoïdes) contre 2,7% dans le groupe TCZ SC.

Tableau 7. Comorbidités des populations TCZ IV vs TCZ SC.

		TOTAL (n=86)	IV (n=48)	SC (n=38)	p
<b>Score de Charlson</b>	<i>moyenne (DS)</i>	3,44 (2,37)	4,19 (2,60)	2,50 (1,64)	
	<i>médiane (Q1-Q3)</i>	3,0 (1,0-5,0)	3,5 (2,0-6,0)	2,0 (1,0-4,0)	<b>0,0018</b>
<b>Nombre de comorbidités</b>					
• Aucune	<i>n (%)</i>	26 (30,2)	9 (18,8)	17 (44,8)	
• 1	<i>n (%)</i>	28 (32,6)	16 (33,3)	12 (31,6)	<b>0,0072</b>
• 2	<i>n (%)</i>	15 (17,4)	8 (16,7)	7 (18,4)	
• 3 ou plus	<i>n (%)</i>	17 (19,8)	15 (31,2)	2 (5,2)	
<b>Tabagisme</b>	<i>n</i>	70	39	31	
• Absent	<i>n (%)</i>	35 (50,0)	17 (43,6)	18 (58,0)	
• Tabagisme sévère	<i>n (%)</i>	15 (21,4)	12 (30,8)	3 (9,7)	0,1016
• Tabagisme actif	<i>n (%)</i>	20 (28,6)	10 (25,6)	10 (32,3)	
<b>HTA</b>	<i>n (%)</i>	24 (27,9)	17 (35,4)	7 (18,4)	0,0810
<b>Diabète</b>	<i>n (%)</i>	10 (11,6)	8 (16,7)	2 (5,3)	0,1737
<b>Diabète compliqué</b>	<i>n (%)</i>	2 (2,4)	2 (4,2)	0	
• Rétinopathie	<i>n (%)</i>	1 (1,2)	1 (2,1)	0	
• Néphropathie	<i>n (%)</i>	1 (1,2)	1 (2,1)	0	
• Neuropathie	<i>n (%)</i>	1 (1,2)	1 (2,1)	0	
<b>Dyslipidémie</b>	<i>n (%)</i>	8 (9,3)	7 (14,6)	1 (2,6)	
<b>AVC</b>	<i>n (%)</i>	2 (2,3)	2 (4,2)	0	
<b>IDM</b>	<i>n (%)</i>	8 (9,3)	7 (14,6)	1 (2,6)	0,0722
<b>AOMI</b>	<i>n (%)</i>	5 (5,8)	5 (10,4)	0	
<b>BPCO</b>	<i>n (%)</i>	6 (7,1)	4 (8,3)	2 (5,3)	-
<b>Asthme</b>	<i>n (%)</i>	7 (8,1)	5 (10,4)	2 (5,3)	
<b>DDB</b>	<i>n (%)</i>	0	0	0	
<b>PID</b>	<i>n (%)</i>	7 (8,1)	6 (12,5)	1 (2,6)	
<b>Insuffisance rénale chronique</b>	<i>n (%)</i>	3 (3,5)	3 (6,3)	0	
<b>Ulcère gastro-duodénal</b>	<i>n (%)</i>	6 (7,0)	3 (6,3)	3 (7,9)	
<b>Diverticulose</b>	<i>n (%)</i>	4 (4,6)	3 (6,3)	1 (2,6)	
<b>Cancer solide</b>	<i>n (%)</i>	11 (12,8)	7 (14,6)	4 (10,5)	0,7482
• Dont métastatique	<i>n (%)</i>	2 (2,3)	2 (4,2)	0	
<b>Autre maladie de système</b>	<i>n (%)</i>	13 (15,1)	9 (18,8)	4 (10,5)	0,2904
<b>Ostéoporose</b>	<i>n (%)</i>	8 (9,3)	7 (14,6)	1 (2,6)	0,0722
<b>Infection</b>	<i>n (%)</i>	16 (18,6)	10 (20,8)	6 (15,8)	0,5506
• Infection sévère	<i>n (%)</i>	10 (11,6)	7 (14,6)	3 (7,9)	
• Infection opportuniste	<i>n (%)</i>	3 (3,5)	2 (4,2)	1 (2,6)	
• Infection banale à répétition	<i>n (%)</i>	8 (9,3)	5 (10,4)	3 (7,9)	
<b>Dépression</b>	<i>n (%)</i>	8 (9,3)	4 (8,3)	4 (10,5)	
<b>Fibromyalgie</b>	<i>n (%)</i>	2 (2,3)	2 (4,2)	0	
<b>Démence</b>	<i>n (%)</i>	2 (2,3)	1 (2,1)	1 (2,6)	

De façon similaire aux groupes IV total et SC total, les patients du groupe TCZ IV présentaient un score de Charlson plus élevé que les patients du groupe TCZ SC ( $p=0,0018$ ), de même qu'un nombre de comorbidités plus important (31,2% avec 3 comorbidités ou plus vs 5,2%) ( $p=0,0072$ ).

Sans que ces différences ne soient significatives, on note que les patients du groupe TCZ IV avaient numériquement plus d'HTA (35,4% vs 18,4%) ( $p=0,0810$ ) ou de diabète (16,7% vs 5,3%) ( $p=0,1737$ ).

**Tableau 8. Activité de la PR et traitements associés à l'initiation du traitement pour les populations TCZ IV et TCZ SC.**

		TOTAL (n=86)	IV (n=48)	SC (n=38)	p
<b>DAS28-CRP</b>	<i>n</i>	80	47	33	0,1026
	<i>moyenne (DS)</i>	4,66 (1,09)	4,82 (1,02)	4,42 (1,17)	
<b>DAS28-VS</b>	<i>n</i>	50	28	22	
	<i>moyenne (DS)</i>	4,85 (1,27)	4,94 (1,08)	4,73 (1,50)	
<b>NAD</b>	<i>n</i>	85	48	37	
	<i>moyenne (DS)</i>	7,48 (6,15)	8,48 (6,22)	6,2 (5,88)	
<b>NAG</b>	<i>n</i>	85	48	37	
	<i>moyenne (DS)</i>	4,87 (3,7)	5,08 (3,34)	4,59 (4,06)	
<b>EVA Activité (mm)</b>	<i>n</i>	82	48	34	
	<i>moyenne (DS)</i>	59,6 (23,7)	60,2 (21,9)	58,8 (26,4)	
<b>EVA Douleur (mm)</b>	<i>n</i>	50	29	21	
	<i>moyenne (DS)</i>	53,9 (26,5)	56,7 (22,9)	49,9 (31,0)	
<b>CRP (mg/l)</b>	<i>n</i>	82	47	35	0,3288
	<i>moyenne (DS)</i>	24,4 (30,8)	28,5 (34,9)	18,8 (23,5)	
	<i>médiane (Q1-Q3)</i>	13,0 (3,0-31,0)	17,0 (3,3-45,0)	10,0 (3,0-20,0)	
<b>VS (mm)</b>	<i>n</i>	52	29	23	
	<i>moyenne (DS)</i>	30,1 (28,9)	30,2 (29,8)	29,9 (28,5)	
<b>csDMARD associé</b>	<i>n (%)</i>	33 (38,4)	18 (37,5)	15 (39,5)	0,8517
• MTX per os	<i>n (%)</i>	5 (5,8)	1 (2,1)	4 (10,5)	
• MTX SC	<i>n (%)</i>	17 (19,8)	9 (18,8)	8 (21,1)	
• Léflunomide	<i>n (%)</i>	8 (9,3)	6 (12,5)	2 (5,3)	
• Sulfasalazine	<i>n (%)</i>	2 (2,3)	2 (4,2)	0	
• Hydroxychloroquine	<i>n (%)</i>	1 (1,2)	0	1 (2,6)	
<b>Corticothérapie</b>	<i>n (%)</i>	51 (59,3)	28 (58,3)	23 (60,5)	0,9837
	<i>moyenne (DS)</i>	15,2 (12,7)	15,1 (13,3)	15,2 (12,4)	

Il n'était pas mis de différence significative entre les deux groupes. On notait un DAS28-CRP moyen à 4,82 dans le groupe TCZ IV contre 4,42 dans le groupe TCZ SC (p=0,1026).

**ii. ABA IV vs ABA SC à M0**

**Tableau 9. Caractéristiques sociodémographiques des populations ABA IV vs ABA SC.**

		TOTAL (n=73)	IV (n=37)	SC (n=36)	p
<b>Genre</b>					
• Femmes	n (%)	49 (67,1)	26 (70,3)	23 (63,9)	0,5617
• Hommes	n (%)	24 (32,9)	11 (29,7)	13 (36,1)	
<b>Age (années)</b>	moyenne (DS)	60,4 (13,7)	62,9 (12,2)	57,8 (14,7)	0,1103
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	n	55	30	25	0,8535
	moyenne (DS)	26,6 (5,2)	26,7 (5,9)	26,5 (4,4)	
<b>Poids (kg)</b>	n	58	31	27	
	moyenne (DS)	74,1 (16,8)	74,0 (18,6)	74,1 (14,9)	
<b>Taille (m)</b>	n	54	30	24	
	moyenne (DS)	1,66 (0,09)	1,66 (0,10)	1,67 (0,08)	
<b>Activité professionnelle</b>	n	72	37	35	0,0556
• Activité	n (%)	25 (34,7)	8 (21,6)	17 (48,6)	
• Inactivité	n (%)	10 (13,9)	6 (16,2)	4 (11,4)	
• Retraite	n (%)	37 (51,4)	23 (62,2)	14 (40,0)	
<b>DDC (km)</b>	moyenne (DS) médiane (Q1-Q3)	32,4 (28,4) 20,0 (13,0-47,0)	35,8 (32,1) 21,0 (13,0-48,0)	28,8 (23,9) 20,0 (12,0-41,0)	0,4140
<b>Centre</b>					
• Lille	n (%)	38 (52,1)	18 (48,7)	20 (55,6)	
• Valenciennes	n (%)	15 (20,5)	7 (18,9)	8 (22,2)	
• Lomme	n (%)	20 (27,4)	12 (32,4)	8 (22,2)	

Il n'était pas mis en évidence de différence significative entre les groupes ABA IV et ABA SC. L'âge moyen des patients du groupe ABA IV était de 62,9 ans et de 57,8 ans dans le groupe ABA SC ( $p=0,1103$ ). 48,6% des patients du groupe ABA SC étaient professionnellement actifs contre 21,6% dans le groupe ABA IV tandis que 62,2% des patients du groupe ABA IV étaient retraités contre 40,0% dans le groupe ABA SC ( $p=0,0556$ ).

Tableau 10. Caractéristiques de la PR des populations ABA IV vs ABA SC.

		TOTAL (n=73)	IV (n=37)	SC (n=36)	p
<b>Ancienneté de la PR (années)</b>	<i>n</i>	70	36	34	
	<i>moyenne (DS)</i>	12,5 (9,9)	14,4 (10,3)	10,4 (9,2)	
	<i>médiane (Q1-Q3)</i>	12,5 (3,0-20,0)	14,5 (4,5-21,5)	9,5 (2,0-15,0)	0,0606
<b>PR immunopositive</b>	<i>n</i>	72	36	36	
• FR et/ou anti-CCP	<i>n (%)</i>	64 (88,9)	31 (86,1)	33 (91,7)	0,7101
○ FR	<i>n (%)</i>	58 (80,6)	29 (80,6)	29 (80,6)	
○ Anti-CCP	<i>n (%)</i>	56 (77,8)	28 (77,8)	28 (77,8)	
<b>PR érosive</b>	<i>n</i>	72	37	35	
	<i>n (%)</i>	50 (69,4)	26 (70,3)	24 (68,6)	0,8757
<b>Manifestations extra-articulaires</b>					
• Absent	<i>n (%)</i>	52 (71,2)	26 (70,3)	26 (72,2)	
• Nodules rhumatoïdes	<i>n (%)</i>	13 (17,8)	5 (13,5)	8 (22,2)	0,3019
• Autre	<i>n (%)</i>	8 (11,0)	6 (16,2)	2 (5,6)	
<b>csDMARDs antérieurs</b>	<i>moyenne (DS)</i>	2,04 (1,15)	2,16 (1,09)	1,92 (1,20)	
	<i>médiane (Q1-Q3)</i>	2,0 (1,0-2,0)	2,0 (1,0-3,0)	2,0 (1,0-2,0)	0,2117
• MTX per os	<i>n (%)</i>	65 (89,0)	34 (91,9)	31 (86,1)	
• MTX SC	<i>n (%)</i>	61 (83,6)	30 (81,1)	31 (86,1)	
• Léflunomide	<i>n (%)</i>	34 (46,6)	21 (56,8)	13 (36,1)	
• Sulfasalazine	<i>n (%)</i>	21 (28,8)	10 (27,0)	11 (30,6)	
• Hydroxychloroquine	<i>n (%)</i>	18 (24,7)	10 (27,0)	8 (22,2)	
• Sels d'or	<i>n (%)</i>	9 (12,3)	5 (13,5)	4 (11,1)	
<b>bDMARDs antérieurs</b>	<i>moyenne (DS)</i>	1,44 (1,39)	1,73 (1,50)	1,14 (1,22)	
	<i>médiane (Q1-Q3)</i>	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (1,0-3,0)	1,0 (0,0-2,0)	0,0863
• Adalimumab	<i>n (%)</i>	20 (27,4)	10 (27,0)	10 (27,8)	
• Certolizumab	<i>n (%)</i>	9 (12,3)	6 (16,2)	3 (8,3)	
• Etanercept	<i>n (%)</i>	36 (49,3)	20 (54,1)	16 (44,4)	
• Golimumab	<i>n (%)</i>	3 (4,1)	2 (5,4)	1 (2,8)	
• Infliximab	<i>n (%)</i>	6 (8,2)	5 (13,5)	1 (2,8)	
• TCZ IV	<i>n (%)</i>	8 (11,0)	8 (21,6)	0	
• TCZ SC	<i>n (%)</i>	6 (8,2)	3 (8,1)	3 (8,3)	
• Rituximab	<i>n (%)</i>	13 (17,8)	8 (21,6)	5 (13,9)	
• Anakinra	<i>n (%)</i>	3 (4,1)	1 (2,7)	2 (5,6)	
<b>bDMARDs IV antérieurs</b>	<i>moyenne (DS)</i>	0,38 (0,64)	0,59 (0,76)	0,17 (0,38)	
	<i>médiane (Q1-Q3)</i>	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-0,0)	<b>0,0049</b>
<b>bDMARDs SC antérieurs</b>	<i>moyenne (DS)</i>	1,05 (1,0)	1,14 (0,98)	0,97 (1,03)	
	<i>médiane (Q1-Q3)</i>	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	0,4405

Les patients du groupe ABA IV avaient bénéficié d'un plus grand nombre de bDMARDs par voie IV antérieurs que les patients ABA SC ( $p=0,0051$ ) sans qu'une autre différence significative ne soit mise en évidence.

Tableau 11. Comorbidités des populations ABA IV vs ABA SC.

		TOTAL (n=73)	IV (n=37)	SC (n=36)	p
<b>Score de Charlson</b>	<i>moyenne (DS)</i>	4,27 (2,55)	4,78 (2,31)	3,75 (2,70)	
	<i>médiane (Q1-Q3)</i>	2,0 (1,0-3,0)	5,0 (3,0-6,0)	3,0 (2,0-5,0)	<b>0,0218</b>
<b>Nombre de comorbidités</b>					
• Aucune	<i>n (%)</i>	12 (16,4)	4 (10,8)	8 (22,2)	0,1964
• 1	<i>n (%)</i>	13 (17,8)	5 (13,5)	8 (22,2)	
• 2	<i>n (%)</i>	17 (23,3)	8 (21,6)	9 (25,0)	
• 3 ou plus	<i>n (%)</i>	31 (42,5)	20 (54,1)	11 (30,6)	
<b>Tabagisme</b>	<i>n</i>	67	33	34	
• Absent	<i>n (%)</i>	29 (43,3)	15 (45,5)	14 (41,2)	0,5939
• Tabagisme sévère	<i>n (%)</i>	18 (26,9)	10 (30,3)	8 (23,5)	
• Tabagisme actif	<i>n (%)</i>	20 (29,8)	8 (24,2)	12 (35,3)	
<b>HTA</b>	<i>n (%)</i>	37 (50,7)	19 (51,4)	18 (50,0)	0,9081
<b>Diabète</b>	<i>n (%)</i>	18 (24,7)	10 (27,0)	8 (22,2)	0,6339
<b>Diabète compliqué</b>	<i>n (%)</i>	4 (5,5)	2 (5,6)	2 (5,4)	
• Rétinopathie	<i>n (%)</i>	2 (2,7)	1 (2,7)	1 (2,8)	
• Néphropathie	<i>n (%)</i>	0	0	0	
• Neuropathie	<i>n (%)</i>	2 (2,7)	1 (2,7)	1 (2,8)	
<b>Dyslipidémie</b>	<i>n (%)</i>	17 (23,3)	10 (27,0)	7 (19,4)	
<b>AVC</b>	<i>n (%)</i>	6 (8,2)	6 (16,2)	0	
<b>IDM</b>	<i>n (%)</i>	4 (5,5)	2 (5,4)	2 (5,6)	-
<b>AOMI</b>	<i>n (%)</i>	3 (4,1)	2 (5,4)	1 (2,8)	
<b>BPCO</b>	<i>n (%)</i>	13 (17,8)	7 (18,9)	6 (16,7)	0,8015
<b>Asthme</b>	<i>n (%)</i>	4 (5,5)	1 (2,7)	3 (8,3)	
<b>DDB</b>	<i>n (%)</i>	8 (11,0)	6 (16,2)	2 (5,6)	
<b>PID</b>	<i>n (%)</i>	3 (4,1)	2 (5,4)	1 (2,8)	
<b>Insuffisance rénale chronique</b>	<i>n (%)</i>	6 (8,2)	4 (10,8)	2 (5,6)	
<b>Ulcère gastro-duodénal</b>	<i>n (%)</i>	9 (12,3)	4 (10,8)	5 (13,9)	
<b>Diverticulose</b>	<i>n (%)</i>	8 (11,0)	5 (13,5)	3 (8,3)	
<b>Cancer solide</b>	<i>n (%)</i>	4 (5,5)	2 (5,4)	2 (5,6)	-
• Dont métastatique	<i>n (%)</i>	1 (1,4)	0	1 (2,8)	
<b>Autre maladie de système</b>	<i>n (%)</i>	7 (9,6)	5 (13,5)	2 (5,6)	-
<b>Ostéoporose</b>	<i>n (%)</i>	21 (28,8)	16 (43,2)	5 (13,9)	<b>0,0056</b>
<b>Infection</b>	<i>n (%)</i>	31 (42,5)	21 (56,8)	10 (27,8)	<b>0,0123</b>
• Infection sévère	<i>n (%)</i>	20 (27,4)	17 (46,0)	3 (8,3)	
• Infection opportuniste	<i>n (%)</i>	3 (4,1)	1 (2,7)	2 (5,6)	
• Infection banale à répétition	<i>n (%)</i>	14 (19,2)	8 (21,6)	6 (16,7)	
<b>Dépression</b>	<i>n (%)</i>	11 (15,1)	6 (16,2)	5 (13,9)	
<b>Fibromyalgie</b>	<i>n (%)</i>	1 (1,4)	1 (2,7)	0	
<b>Démence</b>	<i>n (%)</i>	2 (2,7)	2 (5,4)	0	

De la même manière que les groupes IV total et SC total, les patients du groupe ABA IV présentaient un score de Charlson plus élevé que les patients du groupe ABA SC ( $p=0,0218$ ). Ils présentaient également plus d'antécédents infectieux (56,8% vs 27,8%) ( $p=0,0123$ ) et plus d'ostéoporose (43,2% vs 13,9) ( $p=0,0123$ ).

**Tableau 12. Activité de la PR et traitements associés à l'initiation du traitement pour les populations ABA IV et ABA SC.**

		TOTAL (n=73)	IV (n=37)	SC (n=36)	p
<b>DAS28-CRP</b>	<i>n</i>	62	35	27	0,2645
	<i>moyenne (DS)</i>	4,52 (1,04)	4,65 (1,16)	4,35 (0,86)	
<b>DAS28-VS</b>	<i>n</i>	37	23	14	
	<i>moyenne (DS)</i>	4,64 (1,43)	4,72 (1,66)	4,53 (0,96)	
<b>NAD</b>	<i>n</i>	72	37	35	
	<i>moyenne (DS)</i>	6,96 (5,53)	8,24 (6,25)	5,60 (4,33)	
<b>NAG</b>	<i>n</i>	72	37	35	
	<i>moyenne (DS)</i>	3,97 (3,82)	3,92 (4,53)	4,03 (2,97)	
<b>EVA Activité (mm)</b>	<i>n</i>	66	36	30	
	<i>moyenne (DS)</i>	60,1 (20,8)	60,8 (21,5)	59,2 (20,3)	
<b>EVA Douleur (mm)</b>	<i>n</i>	40	24	16	
	<i>moyenne (DS)</i>	58,3 (18,0)	58,3 (18,6)	58,1 (17,7)	
<b>CRP (mg/l)</b>	<i>n</i>	66	35	31	0,9231
	<i>moyenne (DS)</i>	20,1 (27,8)	20,5 (26,8)	19,7 (29,3)	
	<i>médiane (Q1-Q3)</i>	10,0 (3,6-26,5)	9,0 (3,0-26,0)	10,0 (3,6-28,7)	
<b>VS (mm)</b>	<i>n</i>	43	23	20	
	<i>moyenne (DS)</i>	30,2 (31,6)	29,1 (30,5)	31,5 (33,6)	
<b>csDMARD associé</b>	<i>n (%)</i>	42 (57,5)	14 (37,8)	28 (77,8)	<b>0,0006</b>
• MTX per os	<i>n (%)</i>	9 (12,3)	3 (8,1)	6 (16,7)	
• MTX SC	<i>n (%)</i>	24 (32,9)	7 (18,9)	17 (47,2)	
• Léflunomide	<i>n (%)</i>	9 (12,3)	3 (8,1)	6 (16,7)	
• Sulfasalazine	<i>n (%)</i>	2 (2,7)	0	2 (5,6)	
• Hydroxychloroquine	<i>n (%)</i>	4 (5,5)	3 (8,1)	1 (2,8)	
<b>Corticothérapie</b>	<i>n (%)</i>	38 (52,1)	20 (54,1)	18 (48,6)	0,8122
• Posologie (mg/j)	<i>moyenne (DS)</i>	12,5 (9,0)	12,8 (11,3)	12,1 (5,8)	

Les patients du groupe ABA SC présentaient plus souvent un csDMARD associé que les patients du groupe ABA IV (77,8% vs 37,8%) (p=0,0006). Il n'était pas mis en évidence d'autre différence significative entre les deux groupes.

### iii. Switch IV-SC vs Non-Switch IV-IV à M12

#### Caractéristiques des patients

**Tableau 13. Caractéristiques sociodémographiques des populations IV-IV vs IV-SC.**

		TOTAL (n=48)	IV-IV (n=36)	IV-SC (n=12)	p
<b>Genre</b>					
• Femmes	n (%)	35 (72,9)	27 (75,0)	8 (66,7)	0,7101
• Hommes	n (%)	13 (27,1)	9 (25,0)	4 (33,3)	
<b>Age (années)</b>	moyenne (DS)	61,5 (12,8)	60,6 (13,4)	64,3 (10,8)	0,4747
	médiane (Q1-Q3)	63 (52,0-68,5)	61,0 (50,0-71,0)	64,5 (58,5-69,5)	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	n	35	25	10	0,6350
	moyenne (DS)	27,2 (6,0)	26,9 (6,2)	27,9 (5,7)	
	médiane (Q1-Q3)	27,2 (23,3-30,4)	26,3 (20,9-30,9)	27,6 (25,7-30,2)	
<b>Poids (kg)</b>	n	39	27	12	
	moyenne (DS)	73,1 (17,0)	70,4 (15,9)	79,3 (18,5)	
<b>Taille (m)</b>	n	35	25	10	
	moyenne (DS)	1,63 (0,07)	1,63 (0,07)	1,65 (0,07)	
<b>Activité professionnelle</b>					0,5063
• Activité	n (%)	14 (29,2)	12 (33,3)	2 (16,7)	
• Inactivité	n (%)	9 (18,7)	7 (19,5)	2 (16,7)	
• Retraite	n (%)	25 (52,1)	17 (47,2)	8 (66,6)	
<b>DDC (km)</b>	moyenne (DS)	31,5 (30,9)	37,42 (27,18)	29,46 (32,12)	0,1634
	médiane (Q1-Q3)	19,5 (12,0-55,0)	18,5 (9,0-40,5)	28,0 (18,0-60,0)	
<b>Centre</b>					
• Lille	n (%)	19 (39,6)	16 (44,4)	3 (25,0)	
• Valenciennes	n (%)	17 (35,4)	15 (41,7)	2 (16,7)	
• Lomme	n (%)	12 (25,0)	5 (13,9)	7 (58,3)	

Il n'était pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne les caractéristiques sociodémographiques.

Tableau 14. Caractéristiques de la PR des populations IV-IV vs IV-SC.

		TOTAL (n=48)	IV-IV (n=36)	IV-SC (n=12)	p
<b>Groupe</b>					
• TCZ	n (%)	27 (56,3)	20 (55,5)	7 (58,3)	
• ABA	n (%)	21 (43,7)	16 (44,5)	5 (41,7)	
<b>Ancienneté (années)</b>	<i>moyenne (DS)</i>	13,3 (11,7)	12,9 (12,2)	14,4 (10,2)	
	<i>médiane (Q1-Q3)</i>	11,0 (4,0-22,0)	10,5 (2,0-20,0)	14,0 (5,0-27,0)	0,5128
<b>PR immunopositive</b>	n	46	35	11	
• FR et/ou anti-CCP	n (%)	41 (89,1)	30 (85,7)	11 (100,0)	-
○ FR	n (%)	37 (80,4)	26 (72,2)	11 (100,0)	
○ Anti-CCP	n (%)	38 (82,6)	27 (79,4)	11 (100,0)	
<b>PR érosive</b>	n	47	35	12	
	n (%)	30 (63,8)	23 (65,7)	7 (58,3)	0,7334
<b>Manifestations extra-articulaires</b>					
• Absent	n (%)	35 (72,9)	26 (72,2)	9 (75,0)	
• Nodules rhumatoïdes	n (%)	3 (6,3)	2 (5,6)	1 (8,3)	-
• Autre	n (%)	10 (20,8)	8 (22,2)	2 (16,7)	
<b>csDMARDs antérieurs</b>	<i>moyenne (DS)</i>	2,08 (1,11)	2,22 (1,20)	1,67 (0,65)	
	<i>médiane (Q1-Q3)</i>	2,00 (1,0-3,0)	2,0 (1,0-3,0)	2,0 (1,0-2,0)	0,2258
• MTX per os	n (%)	40 (83,3)	32 (88,8)	8 (66,7)	
• MTX SC	n (%)	41 (85,4)	33 (91,7)	8 (66,7)	
• Leflunomide	n (%)	24 (50,0)	17 (47,2)	7 (58,3)	
• Sulfasalazine	n (%)	15 (31,3)	12 (33,3)	3 (25,0)	
• Hydroxychloroquine	n (%)	10 (20,8)	9 (25,0)	1 (8,3)	
• Sels d'or	n (%)	4 (8,3)	4 (11,1)	0	
<b>bDMARDs antérieurs</b>	<i>moyenne (DS)</i>	1,40 (1,57)	1,41 (1,70)	1,33 (1,15)	
	<i>médiane (Q1-Q3)</i>	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	1,5 (0,5-2,5)	0,2216
• Adalimumab	n (%)	11 (22,9)	7 (19,4)	4 (33,3)	
• Certolizumab	n (%)	7 (19,4)	5 (13,9)	2 (16,7)	
• Etanercept	n (%)	20 (41,7)	16 (44,4)	4 (33,3)	
• Golimumab	n (%)	2 (4,2)	1 (2,8)	1 (8,3)	
• Infliximab	n (%)	4 (8,3)	3 (8,3)	1 (8,3)	
• TCZ IV	n (%)	5 (10,4)	3 (8,3)	2 (16,7)	
• TCZ SC	n (%)	3 (6,3)	0	3 (25,0)	
• ABA IV	n (%)	3 (6,3)	2 (5,6)	1 (8,3)	
• ABA SC	n (%)	1 (2,1)	1 (2,8)	0	
• Rituximab	n (%)	9 (18,8)	7 (19,4)	2 (16,7)	
• Anakinra	n (%)	2 (4,2)	2 (5,6)	0	
<b>bDMARDs IV antérieurs</b>	<i>moyenne (DS)</i>	0,44 (0,77)	0,36 (0,54)	0,67 (1,23)	
	<i>médiane (Q1-Q3)</i>	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,7734
<b>bDMARDs SC antérieurs</b>	<i>moyenne (DS)</i>	0,96 (1,07)	0,83 (0,97)	1,33 (1,30)	
	<i>médiane (Q1-Q3)</i>	1,0 (0,0-2,0)	0,5 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	0,2378

On ne notait pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne les caractéristiques de la PR.

Tableau 15. Comorbidités des populations IV-IV vs IV-SC.

		TOTAL (n=48)	IV-IV (n=36)	IV-SC (n=12)	p
<b>Score de Charlson</b>	<i>moyenne (DS)</i>	4,31 (2,48)	4,25 (2,55)	4,41 (2,45)	
	<i>médiane (Q1-Q3)</i>	4,0 (2,0-5,0)	4,0 (2,0-6,0)	3,5 (2,0-6,5)	0,5708
<b>Nombre de comorbidités</b>					
• Aucune	<i>n (%)</i>	10 (20,8)	9 (25,0)	1 (8,4)	0,1964
• 1	<i>n (%)</i>	11 (22,9)	7 (19,4)	4 (33,3)	
• 2	<i>n (%)</i>	8 (16,7)	4 (11,1)	4 (33,3)	
• 3 ou plus	<i>n (%)</i>	19 (39,6)	16 (44,5)	3 (25,0)	
<b>Tabagisme</b>	<i>n</i>	40	32	8	
• Absent	<i>n (%)</i>	17 (42,5)	13 (40,6)	4 (50,0)	0,1142
• Tabagisme sévère	<i>n (%)</i>	12 (30,0)	8 (25,0)	4 (50,0)	
• Tabagisme actif	<i>n (%)</i>	11 (27,5)	11 (34,4)	0 (0,0)	
<b>HTA</b>	<i>n (%)</i>	19 (39,6)	15 (41,7)	4 (33,3)	0,7395
<b>Diabète</b>	<i>n (%)</i>	8 (17,0)	5 (14,3)	3 (25,0)	0,4027
<b>Diabète compliqué</b>	<i>n (%)</i>	3 (6,3)	1 (2,8)	2 (16,7)	
• Rétinopathie	<i>n (%)</i>	2 (4,2)	0	2 (16,7)	
• Néphropathie	<i>n (%)</i>	1 (2,1)	0	1 (8,3)	
• Neuropathie	<i>n (%)</i>	1 (2,1)	1 (2,8)	0	
<b>Dyslipidémie</b>	<i>n (%)</i>	9 (18,8)	6 (16,7)	3 (33,3)	
<b>AVC</b>	<i>n (%)</i>	5 (10,4)	4 (11,1)	1 (8,3)	
<b>IDM</b>	<i>n (%)</i>	6 (12,5)	5 (13,9)	1 (8,3)	-
<b>AOMI</b>	<i>n (%)</i>	5 (10,4)	4 (11,1)	1 (8,3)	
<b>BPCO</b>	<i>n (%)</i>	7 (14,6)	5 (13,9)	2 (16,7)	-
<b>Asthme</b>	<i>n (%)</i>	2 (4,2)	2 (5,6)	0	
<b>DDB</b>	<i>n (%)</i>	3 (6,3)	3 (8,3)	0	
<b>PID</b>	<i>n (%)</i>	7 (14,6)	5 (13,9)	2 (16,7)	
<b>Insuffisance rénale chronique</b>	<i>n (%)</i>	5 (10,4)	4 (11,1)	1 (8,3)	
<b>Ulcère gastro-duodénal</b>	<i>n (%)</i>	4 (8,3)	3 (8,3)	1 (8,3)	
<b>Diverticulose</b>	<i>n (%)</i>	2 (4,2)	2 (5,6)	0	
<b>Cancer solide</b>	<i>n (%)</i>	4 (8,3)	4 (11,1)	0 (0,0)	-
• Dont métastatique	<i>n (%)</i>	0	0	0	
<b>Autre maladie de système</b>	<i>n (%)</i>	9 (18,75)	8 (22,2)	1 (8,3)	0,4160
<b>Ostéoporose</b>	<i>n (%)</i>	13 (27,1)	9 (25,0)	4 (33,3)	0,7101
<b>Infection</b>	<i>n (%)</i>	16 (33,3)	14 (38,9)	2 (16,7)	0,2887
• Infection sévère	<i>n (%)</i>	14 (29,2)	12 (33,3)	2 (16,7)	
• Infection opportuniste	<i>n (%)</i>	0	0	0	
• Infection banale à répétition	<i>n (%)</i>	6 (12,5)	5 (13,9)	1 (8,3)	
<b>Dépression</b>	<i>n (%)</i>	3 (6,3)	3 (8,3)	0	
<b>Fibromyalgie</b>	<i>n (%)</i>	1 (2,1)	1 (2,8)	0	
<b>Démence</b>	<i>n (%)</i>	1 (2,1)	1 (2,8)	0	

On ne notait pas de différence significative entre les deux groupes en termes de comorbidités. Il y avait néanmoins 34,4% des patients du groupe IV-IV qui présentaient un tabagisme actif contre 0% dans le groupe IV-SC (p=0,1142) et 38,9% qui présentaient un antécédent infectieux contre 16,7% (p=0,2887).

**Tableau 16. Activité de la PR et traitements associés à 1 an de suivi pour les populations IV-IV vs IV-SC.**

		TOTAL (n=48)	IV-IV (n=36)	IV-SC (n=12)	p
<b>DAS28-CRP</b>	<i>n</i>	47	36	11	
	<i>moyenne (DS)</i>	2,69 (1,13)	2,88 (1,12)	2,12 (1,00)	<b>0,0153</b>
<b>DAS28-VS</b>	<i>n</i>	43	32	11	
	<i>moyenne (DS)</i>	2,54 (1,40)	2,78 (1,41)	2,12 (1,00)	
<b>NAD</b>	<i>n</i>	47	35	12	
	<i>moyenne (DS)</i>	2,72 (4,00)	3,11 (4,25)	1,58 (3,09)	
<b>NAG</b>	<i>n</i>	47	35	12	
	<i>moyenne (DS)</i>	0,80 (1,30)	0,83 (1,40)	0,75 (0,97)	
<b>EVA Activité (mm)</b>	<i>n</i>	47	35	12	
	<i>moyenne (DS)</i>	31,6 (22,5)	36,3 (22,5)	18,0 (17,1)	
<b>EVA Douleur (mm)</b>	<i>n</i>	27	18	9	
	<i>moyenne (DS)</i>	33,6 (21,6)	42,0 (17,9)	16,7 (18,7)	
<b>CRP (mg/l)</b>	<i>n</i>	46	35	11	
	<i>moyenne (DS)</i>	6,52 (10,03)	7,69 (11,17)	3,09 (4,29)	<b>0,0151</b>
<b>VS (mm)</b>	<i>n</i>	43	32	11	
	<i>moyenne (DS)</i>	14,0 (19,2)	14,7 (21,2)	11,9 (12,1)	
<b>csDMARD associé</b>	<i>n (%)</i>	22 (45,8)	16 (44,4)	6 (50,0)	0,7380
• MTX per os	<i>n (%)</i>	6 (12,5)	4 (11,1)	2 (16,7)	
• MTX SC	<i>n (%)</i>	8 (16,7)	6 (16,7)	2 (16,7)	
• Léflunomide	<i>n (%)</i>	5 (10,4)	4 (11,1)	1 (8,3)	
• Sulfasalazine	<i>n (%)</i>	3 (6,3)	2 (5,6)	1 (8,3)	
• Hydroxychloroquine	<i>n (%)</i>	0	0	0	
<b>Corticothérapie</b>	<i>n (%)</i>	15 (31,3)	12 (33,3)	3 (25,0)	
• Posologie (mg/j)	<i>moyenne (DS)</i>	6,8 (4,8)	6,7 (4,4)	7,5 (2,5)	0,7589

Les patients du groupe IV-IV avaient un DAS28-CRP moyen plus élevé que ceux du groupe IV-SC (2,88 vs 2,12) ( $p=0,0153$ ). Ils présentaient également une CRP statistiquement plus importante (7,69 mg/L vs 3,09 mg/L) ( $p=0,0151$ ).

#### *Raisons des changements de voie d'administration*

Sur les 85 patients du groupe IV total à M0, 37 ont interrompu leur traitement, 36 ont maintenu la voie IV et 12 ont bénéficié d'un switch de la voie IV à la voie SC au cours du suivi.

Les raisons de la réalisation de ces passages IV-SC sont les suivantes :

- 5 switch IV-SC ont été réalisés dans un but de simplification du traitement à la demande du patient devant la contrainte d'une HDJ mensuelle ;

- 4 switch IV-SC ont été réalisés suite à une surveillance initiale en HDJ préconisée par le prescripteur :
  - 1 en raison d'une cytolyse hépatique à l'initiation ;
  - 1 en raison d'une bicytopenie à l'initiation ;
  - 1 en raison d'un antécédent d'hépatite B guérie ;
  - 1 en raison d'une activité importante de la PR lors de l'introduction du bDMARD ;
- 1 patient a bénéficié d'un bilan en HDJ visant à écarter une néoplasie associée à la PR, et le bilan s'étant avéré négatif, il a bénéficié d'une perfusion IV unique puis d'un switch IV-SC ;
- 1 switch IV-SC a été réalisé pour préservation du capital veineux chez un patient en insuffisance rénale sévère terminale en attente d'épuration extra-rénale ;
- 1 switch IV-SC a été réalisé pour une raison inconnue.

#### iv. Switch SC-IV vs Non-Switch SC-SC à M12

##### Caractéristiques des patients

**Tableau 17. Caractéristiques sociodémographiques des populations SC-SC et SC-IV.**

		TOTAL (n=43)	SC-SC (n=36)	SC-IV (n=7)
<b>Genre</b>				
• Femmes	<i>n (%)</i>	31 (72,1)	26 (72,2)	5 (71,4)
• Hommes	<i>n (%)</i>	12 (27,9)	10 (27,8)	2 (28,6)
<b>Age (années)</b>	<i>moyenne (DS)</i>	57,0 (13,4)	56,0 (13,7)	62,1 (11,2)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<i>n</i>	30	25	5
	<i>moyenne (DS)</i>	25,6 (4,9)	25,7 (5,1)	25,1 (4,8)
<b>Poids (kg)</b>	<i>n</i>	31	25	6
	<i>moyenne (DS)</i>	72,3 (15,4)	70,9 (13,1)	78,2 (23,4)
<b>Taille (m)</b>	<i>n</i>	29	24	5
	<i>moyenne (DS)</i>	1,66 (0,08)	1,66 (0,08)	1,68 (0,09)
<b>Activité professionnelle</b>	<i>n</i>	41	35	6
• Activité	<i>n (%)</i>	19 (46,3)	18 (51,4)	1 (16,7)
• Inactivité	<i>n (%)</i>	8 (19,5)	6 (17,2)	2 (33,3)
• Retraite	<i>n (%)</i>	14 (34,2)	11 (31,4)	3 (50,0)
<b>DDC (km)</b>	<i>moyenne (DS)</i>	26,6 (23,6)	26,0 (24,2)	29,7 (22,1)
	<i>médiane (Q1-Q3)</i>	18,00 (8,0-39,0)	17,5 (6,5-38,5)	22,0 (13,0-42,0)
<b>Centre</b>				
• Lille	<i>n (%)</i>	25 (58,2)	21 (58,3)	4 (57,1)
• Valenciennes	<i>n (%)</i>	13 (30,2)	10 (27,8)	3 (42,9)
• Lomme	<i>n (%)</i>	5 (11,6)	5 (13,9)	0 (0,0)

Les patients du groupe SC-SC avaient un âge moyen de 56,0 ans et 51,4% étaient professionnellement actifs. Les patients du groupe SC-IV avaient un âge moyen de 62,1 ans et 16,7% étaient professionnellement actifs. Il ne semblait pas y avoir de différence majeure en ce qui concerne les autres caractéristiques sociodémographiques et anthropométriques.

Tableau 18. Caractéristiques de la PR des populations SC-SC et SC-IV.

		TOTAL (n=43)	SC-SC (n=36)	SC-IV (n=7)
<b>Groupe</b>				
• TCZ	<i>n (%)</i>	25 (58,1)	20 (55,6)	5 (71,4)
• ABA	<i>n (%)</i>	18 (41,9)	16 (44,4)	2 (28,6)
<b>Ancienneté de la PR (années)</b>	<i>moyenne (DS)</i>	9,5 (8,3)	8,5 (8,2)	14,8 (6,9)
<b>PR immunopositive</b>	<i>n</i>	43	36	7
• FR et/ou anti-CCP	<i>n (%)</i>	37 (86,0)	31 (86,1)	6 (85,7)
○ FR	<i>n (%)</i>	32 (74,4)	26 (72,2)	6 (85,7)
○ Anti-CCP	<i>n (%)</i>	34 (79,1)	28 (77,8)	6 (85,7)
<b>PR érosive</b>	<i>n (%)</i>	24 (55,8)	21 (58,3)	3 (42,9)
<b>Patients avec manifestations extra-articulaires</b>	<i>n</i>	42	35	7
• Absent	<i>n (%)</i>	35 (81,4)	29 (82,9)	6 (85,7)
• Nodules rhumatoïdes	<i>n (%)</i>	6 (14,0)	6 (17,1)	0
• Autre	<i>n (%)</i>	1 (2,3)	0	1 (14,3)
<b>csDMARDs antérieurs</b>	<i>moyenne (DS)</i>	1,88 (0,93)	1,75 (0,81)	2,57 (1,27)
• MTX per os	<i>n (%)</i>	38 (88,4)	31 (86,1)	7 (100,0)
• MTX SC	<i>n (%)</i>	39 (90,7)	32 (88,9)	7 (100,0)
• Léflunomide	<i>n (%)</i>	17 (39,5)	13 (36,1)	4 (57,1)
• Sulfasalazine	<i>n (%)</i>	10 (23,3)	7 (19,4)	3 (42,9)
• Hydroxychloroquine	<i>n (%)</i>	9 (20,9)	7 (19,4)	2 (28,6)
• Sels d'or	<i>n (%)</i>	3 (7,0)	1 (2,8)	2 (28,6)
<b>bDMARDs antérieurs</b>	<i>moyenne (DS)</i>	0,95 (1,13)	1,00 (1,20)	0,71 (0,76)
• Adalimumab	<i>n (%)</i>	8 (18,6)	7 (19,4)	1 (14,3)
• Certolizumab	<i>n (%)</i>	6 (14,0)	5 (13,9)	1 (14,3)
• Etanercept	<i>n (%)</i>	16 (37,2)	13 (36,1)	3 (42,9)
• Golimumab	<i>n (%)</i>	3 (7,0)	3 (8,3)	0
• Infliximab	<i>n (%)</i>	1 (2,3)	1 (2,8)	0
• TCZ IV	<i>n (%)</i>	2 (4,7)	2 (5,6)	0
• TCZ SC	<i>n (%)</i>	1 (2,3)	1 (2,8)	0
• ABA IV	<i>n (%)</i>	0	0	0
• ABA SC	<i>n (%)</i>	1 (2,3)	1 (2,8)	0
• Rituximab	<i>n (%)</i>	3 (7,0)	3 (8,3)	0
• Anakinra	<i>n (%)</i>	0	0	0
<b>bDMARDs IV antérieurs</b>	<i>moyenne (DS)</i>	0,14 (0,47)	0,17 (0,51)	0
<b>bDMARDs SC antérieurs</b>	<i>moyenne (DS)</i>	0,81 (0,93)	0,83 (0,97)	0,71 (0,76)

On notait que l'ancienneté moyenne des PR dans le groupe SC-SC était de 8,53 ans tandis qu'elle était de 14,83 ans dans le groupe SC-IV.

Tableau 19. Comorbidités des populations SC-SC et SC-IV.

		TOTAL (n=43)	SC-SC (n=36)	SC-IV (n=7)
<b>Score de Charlson</b>	<i>moyenne (DS)</i>	3,14 (1,86)	3,00 (1,82)	3,86 (2,04)
	<i>médiane (Q1-Q3)</i>	3,0 (1,0-4,5)	3,0 (1,0-4,5)	4,0 (2,0-5,0)
<b>Nombre de comorbidités</b>				
• Aucune	<i>n (%)</i>	13 (30,2)	10 (27,8)	3 (42,9)
• 1	<i>n (%)</i>	15 (34,9)	14 (38,9)	1 (14,3)
• 2	<i>n (%)</i>	9 (20,9)	8 (22,2)	1 (14,3)
• 3 ou plus	<i>n (%)</i>	6 (14,0)	4 (11,1)	2 (28,5)
<b>Tabagisme</b>	<i>n</i>	37	32	5
• Absent	<i>n (%)</i>	20 (54,1)	15 (46,9)	5 (100,0)
• Tabagisme sévère	<i>n (%)</i>	4 (10,8)	4 (12,5)	0 (0,0)
• Tabagisme actif	<i>n (%)</i>	13 (35,1)	13 (40,6)	0 (0,0)
<b>HTA</b>	<i>n (%)</i>	15 (34,9)	12 (33,3)	3 (42,9)
<b>Diabète</b>	<i>n (%)</i>	4 (9,3)	2 (5,6)	2 (28,6)
<b>Diabète compliqué</b>	<i>n (%)</i>	1 (2,3)	1 (2,8)	0
• Rétinopathie	<i>n (%)</i>	0	0	0
• Néphropathie	<i>n (%)</i>	0	0	0
• Neuropathie	<i>n (%)</i>	1 (2,3)	1 (2,8)	0
<b>Dyslipidémie</b>	<i>n (%)</i>	4 (9,3)	3 (8,3)	1 (14,3)
<b>AVC</b>	<i>n (%)</i>	0	0	0
<b>IDM</b>	<i>n (%)</i>	3 (7,0)	1 (2,8)	2 (28,6)
<b>AOMI</b>	<i>n (%)</i>	1 (2,3)	1 (2,8)	0
<b>BPCO</b>	<i>n (%)</i>	4 (9,3)	4 (11,1)	0 (0,0)
<b>Asthme</b>	<i>n (%)</i>	4 (9,3)	3 (8,3)	1 (14,3)
<b>DDB</b>	<i>n (%)</i>	1 (2,3)	1 (2,8)	0
<b>PID</b>	<i>n (%)</i>	1 (2,3)	0	1 (14,3)
<b>Insuffisance rénale chronique</b>	<i>n (%)</i>	0	0	0
<b>Ulcère gastro-duodénal</b>	<i>n (%)</i>	3 (7,0)	3 (8,3)	0
<b>Diverticulose</b>	<i>n (%)</i>	1 (2,3)	1 (2,8)	0
<b>Cancer solide</b>	<i>n (%)</i>	3 (7,0)	3 (8,3)	0 (0,0)
• Dont métastatique	<i>n (%)</i>	0	0	0
<b>Autre maladie de système</b>	<i>n (%)</i>	2 (4,7)	2 (5,6)	0
<b>Ostéoporose</b>	<i>n (%)</i>	4 (9,3)	4 (11,1)	0 (0,0)
<b>Infection</b>	<i>n (%)</i>	11 (25,6)	10 (27,8)	1 (14,3)
• Infection sévère	<i>n (%)</i>	5 (11,6)	5 (13,9)	0
• Infection opportuniste	<i>n (%)</i>	0	0	0
• Infection banale à répétition	<i>n (%)</i>	7 (16,3)	6 (16,7)	1 (14,3)
<b>Dépression</b>	<i>n (%)</i>	7 (16,3)	7 (19,4)	0
<b>Fibromyalgie</b>	<i>n (%)</i>	0	0	0
<b>Démence</b>	<i>n (%)</i>	1 (2,3)	1 (2,8)	0

On notait un score de Charlson moyen de 3,00 dans le groupe SC-SC et de 3,86 dans le groupe SC-IV.

**Tableau 20. Activité de la PR et traitements associés à 1 an de suivi pour les populations SC-SC et SC-IV.**

		TOTAL (n=43)	SC-SC (n=36)	SC-IV (n=7)
<b>DAS28-CRP</b>	<i>n</i>	39	32	7
	<i>moyenne (DS)</i>	2,47 (1,21)	2,18 (0,82)	3,80 (1,81)
<b>DAS28-VS</b>	<i>n</i>	31	26	5
	<i>moyenne (DS)</i>	2,30 (1,59)	2,04 (1,33)	3,67 (2,24)
<b>NAD</b>	<i>n</i>	42	35	7
	<i>moyenne (DS)</i>	2,64 (5,46)	1,34 (2,35)	9,14 (10,65)
<b>NAG</b>	<i>n</i>	41	34	7
	<i>moyenne (DS)</i>	1,12 (1,89)	0,82 (1,45)	2,57 (3,05)
<b>EVA Activité (mm)</b>	<i>n</i>	37	30	7
	<i>moyenne (DS)</i>	28,8 (22,8)	26,9 (21,9)	37,0 (26,7)
<b>EVA Douleur (mm)</b>	<i>n</i>	17	14	3
	<i>moyenne (DS)</i>	33,5 (29,5)	34,4 (30,5)	29,7 (29,5)
<b>CRP (mg/l)</b>	<i>n</i>	39	32	7
	<i>mg/l (SD)</i>	5,8 (10,4)	3,8 (6,4)	14,6 (19,0)
<b>VS (mm)</b>	<i>n</i>	32	28	5
	<i>moyenne (DS)</i>	8,8 (10,6)	8,0 (7,2)	13,2 (22,9)
<b>csDMARD associé</b>	<i>n (%)</i>	21 (48,8)	20 (55,6)	1 (14,3)
• MTX per os	<i>n (%)</i>	8 (18,6)	8 (22,2)	0
• MTX SC	<i>n (%)</i>	10 (23,3)	9 (25,0)	1 (14,3)
• Léflunomide	<i>n (%)</i>	3 (7,0)	3 (8,3)	0
• Sulfasalazine	<i>n (%)</i>	0	0	0
• Hydroxychloroquine	<i>n (%)</i>	0	0	0
<b>Corticothérapie</b>	<i>n (%)</i>	9 (20,9)	5 (13,9)	4 (57,1)
• Posologie (mg/j)	<i>moyenne (DS)</i>	11,3 (11,3)	12,2 (15,6)	10,3 (3,7)

Les DAS28-CRP et -VS moyens étaient respectivement de 2,18 et 2,04 dans le groupe SC-SC et de 3,80 et 3,67 dans le groupe SC-IV. La CRP moyenne était de 3,8 mg/L dans le groupe SC-SC et de 14,6 mg/L dans le groupe SC-IV. 13,9% des patients du groupe SC-SC conservaient une corticothérapie à 1 an et 57,1% dans le groupe SC-IV.

#### *Raisons des changements de voie d'administration*

Sur les 74 patients du groupe SC total à M0, 31 ont interrompu leur traitement, 36 ont maintenu la voie SC et 7 ont bénéficié d'un passage de la voie SC à IV au cours du suivi.

Les raisons de la réalisation de ces switch SC-IV sont les suivantes :

- 2 switch SC-IV ont été réalisés pour essai de la voie IV sous surveillance en HDJ suite à une efficacité insuffisante de la voie SC avant d'envisager un changement de stratégie thérapeutique ;
- 2 switch SC-IV ont été réalisés pour la survenue de réactions cutanées au point d'injection ;
- 1 switch SC-IV a été réalisé pour un passage du TCZ à demi-dose (4 mg/kg) devant la survenue d'une pancytopenie ;
- 1 switch SC-IV a été réalisé pour surveillance en HDJ suite à la survenue d'une pneumopathie infectieuse ayant entraîné un passage en réanimation ;
- 1 switch SC-IV a été réalisé pour surveillance en HDJ suite à la survenue d'un tableau alliant céphalées, vertiges et nausées sous TCZ SC.

### d. Devenir des patients à 1 an

Tableau 21. Devenir des patients à 1 an de suivi.

		TOTAL (n = 159)	IV (n = 85)	SC (n = 74)
Maintien de la voie initiale	n (%)	72 (45,3)	36 (42,4)	36 (48,6)
Changement de voie	n (%)	19 (11,9)	12 (14,1)	7 (9,5)
Arrêt entre M0 et M12	n (%)	68 (42,8)	37 (43,5)	31 (41,9)
<b>Cause d'arrêt</b>				
• Echec primaire	n (%)	23 (14,5)	7 (8,2)	16 (21,6)
• Echappement secondaire	n (%)	15 (9,4)	10 (11,8)	5 (6,8)
• Effet indésirable	n (%)	14 (8,8)	11 (12,9)	3 (4,1)
○ Infection sévère	n (%)	7 (4,4)	4 (4,8)	3 (4,1)
○ Cytolyse hépatique	n (%)	3 (1,9)	3 (3,6)	0
○ Cytopénie	n (%)	2 (1,3)	2 (2,4)	0
○ Allergie	n (%)	2 (1,3)	2 (2,4)	0
• Autres				
○ Décès (autre cause)	n (%)	4 (2,5)	3 (3,6)	1 (1,4)
○ Perte de vue	n (%)	3 (1,9)	1 (2,4)	2 (2,8)
○ Complication autre	n (%)	5 (3,1)	2 (2,4)	3 (4,1)
○ Autre raison	n (%)	4 (2,5)	3 (3,6)	1 (1,4)

Concernant les raisons des arrêts de traitement durant le suivi :

- 23 patients (14,5%) ont présenté un échec primaire dont 7 (8,2%) dans le groupe IV total et 16 (21,6%) dans le groupe SC total ;
- 15 patients (9,4%) ont présenté un échappement secondaire dont 10 (11,8%) dans le groupe IV total et 5 (6,8%) dans le groupe SC total ;
- 14 patients (8,8%) ont présenté un effet indésirable dont 11 (12,9%) dans le groupe IV total et 3 (4,1%) dans le groupe SC total ;
  - dans le groupe IV total, 4 ont présenté une infection sévère, 3 une perturbation du bilan hépatique, 2 une leuconeutropénie, 2 une réaction immuno-allergique (dont une cutanée et une autre systémique) ;
  - dans le groupe SC total, 3 ont présenté une infection sévère .

## 5. Discussion

### ***a. Etude des résultats et confrontation aux données de la littérature***

#### *Caractéristiques sociodémographiques*

En comparant les caractéristiques sociodémographiques à M0 des patients traités par voie IV à celles des patients traités par voie SC, nous avons montré que les patients du groupe SC total étaient plus jeunes (54,5 vs 60,8 d'âge moyen) ( $p=0,0044$ ) et plus actifs sur le plan professionnel (55,5% vs 29,4%) (0,0034).

Des études s'étant intéressé au passage de la voie IV à la voie SC du TCZ et/ou de l'ABA avaient montré des résultats similaires. En effet, un travail de thèse rouennais [28] avait montré, lors du switch de la voie IV à la formulation SC du TCZ ou de l'ABA, une proportion plus importante de patients actifs professionnellement, avec 34% dans le groupe optant pour un tel changement de voie d'administration contre 12% dans le groupe maintenant la voie IV.

Pour expliquer ce résultat, nous suggérons que, dans le cadre de la SDM, la possibilité d'opter pour une voie SC permet aux patients les plus jeunes et les plus actifs professionnellement de s'affranchir d'une demi-journée mensuelle d'HDJ et de gagner en autonomie. Ces hypothèses sont renforcées par les données des études de Desplats et al. [30] et de Darloy et al. [31], ayant montré que, du point de vue du patient, à l'issue de questionnaires remplis par tous les patients optant pour un switch de l'ABA ou du TCZ de la voie IV à la voie SC, les raisons principales motivant ce switch étaient similaires entre les deux études, avec par ordre décroissant : la contrainte d'une visite mensuelle (respectivement 72,0% et 71,4%), l'obtention d'une plus grande autonomie (respectivement 38,7% et 40,5%), le moindre coût médico-

économique (respectivement 21,5% et 26,2%) et enfin les gênes en lien avec les injections IV (respectivement 14,0% et 7,1%). Des raisons similaires étaient également retrouvées dans l'étude italienne RIVIERA basée sur un questionnaire interrogeant les patients sur les raisons de favoriser un anti-TNF- $\alpha$  par voie IV ou SC dans le traitement de la PR [32]. Les principales raisons orientant vers la voie SC étaient les difficultés d'accès à l'hôpital (96%), une plus grande autonomie (81%) ou encore l'absence d'interférence avec la vie quotidienne (41%).

### *Comorbidités*

En termes de comorbidités, nous avons mis en évidence que les patients du groupe IV total en présentaient plus, comme en témoigne notamment le score de Charlson statistiquement plus élevé (4,45 vs 3,11) ( $p=0,0002$ ) ainsi qu'un nombre de comorbidités plus grand (41,2% avec 3 comorbidités ou plus vs 17,6%) ( $p=0,0042$ ). Cette différence était particulièrement marquée sur les antécédents infectieux (qu'il s'agisse d'infections sévères, opportunistes ou banales à répétition).

Ces résultats concordent avec ceux du travail de thèse rouennais [28] qui montrait que, lors du switch de l'ABA ou du TCZ de la voie IV à la voie SC, les patients présentaient un score de Charlson moyen de 4 dans le groupe IV contre 3 dans le groupe SC, et que 37% des patients IV avaient au moins 3 comorbidités contre 13% dans le groupe SC.

Pour expliquer cette donnée, nous suggérons que les rhumatologues ont tendance à inciter leurs patients présentant de « lourds » antécédents à conserver, au moins initialement, une prise en charge hospitalière, permettant une surveillance médicale pendant l'administration du traitement. Il est également possible d'envisager

que les patients présentant de multiples comorbidités préfèrent une surveillance hospitalière lors des injections, notamment par crainte d'une décompensation de la pathologie associée. L'étude de Desplats et al. [30] et l'étude RoSwitch [31] montraient dans les critères secondaires que pour les patients préférant rester à la voie IV lors de la commercialisation de la voie SC du TCZ, respectivement 64,9% et 72,1% invoquaient en premier lieu la crainte d'un suivi médical moins rapproché et l'absence de surveillance médicale pendant les injections. Il n'y a toutefois pas eu d'analyse permettant de relier cette crainte à la présence de comorbidités.

En parallèle, les patients du groupe IV total présentaient plus souvent une ostéoporose associée (27,1% vs 8,1%).

Dans l'hypothèse où les patients du groupe IV total ont tendance à présenter des PR plus actives et donc plus fréquemment associées à un syndrome inflammatoire et à l'utilisation de corticoïdes, nous suggérons que ces derniers soient plus susceptibles de présenter une ostéoporose [33,34]. De plus, les patients du groupe IV total sont plus âgés que ceux du groupe SC total, et l'âge est un facteur de risque de fragilité osseuse [33].

### *Caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde*

En termes de caractéristiques de la PR, nous avons montré que les patients traités par voie IV présentaient une PR plus ancienne (14,0 vs 8,8 ans) ( $p=0,0063$ ), plus actives (DAS28-CRP moyen de 4,75 vs 4,39) ( $p=0,0459$ ) et avec plus de manifestations extra-articulaires indépendamment de la présence de nodules rhumatoïdes (17,9% vs 4,1%) ( $p=0,0199$ ).

Ces résultats concordent partiellement avec ceux retrouvés dans l'étude RoSwitch [31] où les patients du groupe passant de la voie IV à la voie SC présentaient une PR moins active par rapport à ceux restés à la voie IV, avec un DAS28-CRP moins important (en moyenne de 2,30 contre 2,98).

De la même manière que pour l'âge et les comorbidités, nous pensons que les rhumatologues ont tendance à garder les patients présentant les PR les plus actives sous surveillance hospitalière rapprochée, mensuelle, du moins au début de la prise en charge.

#### *Antériorités de traitement*

Nous avons mis en évidence que les patients du groupe IV total avaient bénéficié antérieurement de plus de bDMARDs (en moyenne 1,79 vs 1,12) ( $p=0,0243$ ).

Dans l'hypothèse où les patients du groupe IV présentent des PR plus anciennes, nous supposons que ces derniers étaient plus susceptibles d'avoir bénéficié d'un plus grand nombre de traitements antérieurs.

Par ailleurs, nous n'avons pas mis en différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne le nombre de csDMARDs antérieurs.

En plus des données scientifiques et des caractéristiques des patients, l'expérience de ces derniers semble tout aussi décisive dans le choix de la voie d'administration. Notre étude a montré que les patients du groupe IV total avaient bénéficié statistiquement de plus de bDMARDs antérieurs par voie IV (en moyenne 0,65 vs 0,15) ( $p=0,0001$ ). À l'inverse, les patients du groupe SC total ne semblaient pas avoir bénéficié de plus de bDMARDs par voie SC.

À noter que ces résultats diffèrent de ceux Desplats et al. [31] qui au contraire avait montré que les patients ayant bénéficié du switch IV-SC étaient plus susceptibles d'avoir bénéficié antérieurement d'un bDMARD par voie SC dans le groupe TCZ tandis qu'il n'était pas mis en évidence de différence sur les antériorités de bDMARD par voie IV.

De la même manière, Huynh et al. [35] ont montré, lors d'une étude de cohorte évaluant des patients atteints de PR sous bDMARD, que leurs préférences entre la voie d'administration IV ou SC étaient fortement influencée par les formulations des traitements antérieurement utilisés, 85% des patients traités auparavant par voie IV favorisant la voie IV et 71% des patients traités auparavant par voie SC favorisant la voie SC.

### *Traitements associés*

Concernant les traitements associés, les patients du groupe IV total présentaient moins fréquemment un csDMARD associé à leur bDMARD que les patients du groupe SC total (37,6% vs 58,1%) ( $p=0,0099$ ).

Nous expliquons ce résultat par le fait que les patients du groupe IV total de notre étude sont plus âgés, avec plus de comorbidités, et donc plus à risque de présenter un évènement médical (qu'il soit d'ordre cardiovasculaire, infectieux, néoplasique, ...) susceptible de faire interrompre le csDMARD.

En effet, lors d'une étude de cohorte rétrospective étudiant la persistance du MTX dans la PR et les raisons de son arrêt, Alarcón et al. ont mis en évidence que les principales raisons à ces arrêts, outre les effets indésirables en lien avec le MTX, étaient la survenue d'évènements médicaux autres ainsi que l'inefficacité du traitement

[36]. De plus, Bernatsky et al. ont mis en évidence dans une étude de cohorte rétrospective que la persistance du MTX chez des patients atteints de PR se réduisait avec l'âge [37].

Par ailleurs, bien que les patients du groupe IV total présentaient des PR plus actives que dans le groupe SC total, il n'a pas été mis en évidence de différence vis-à-vis de l'utilisation d'une corticothérapie entre les deux groupes.

#### *Autres facteurs susceptibles d'influencer le choix de la voie d'administration*

Nous n'avons pas de donnée concernant l'importance de l'influence qu'exercent l'un sur l'autre les deux protagonistes lors d'une SDM. Fayad et al. [38] ont montré que bien qu'environ 65% des patients préféraient une administration orale à une forme injectable, plus de la moitié d'entre eux retenait l'avis du médecin comme étant le facteur décisionnel le plus important dans la décision thérapeutique. Il est tout aussi important pour le médecin de tenir compte un maximum des préférences du patient, notamment en vue d'améliorer l'adhésion thérapeutique. Stoner et al. [39] ont mis en évidence, dans une méta-analyse étudiant les préférences des patients vis-à-vis de la voie d'administration pour un même traitement, que la majorité d'entre eux (variant de 45 à 91% selon les études) favorisaient la voie SC à la voie IV. Cette étude avançait également le fait qu'en cas de profil d'efficacité et de tolérance similaire pour un traitement, laisser le choix au patient de la voie d'administration permet un renforcement de l'adhésion thérapeutique et de diminuer le risque de non-observance.

D'autres facteurs sont susceptibles d'intervenir dans la décision de la voie d'administration, telle que la perception qu'a le patient de la pathologie, ses

connaissances sanitaires ou encore son statut socio-économique [27]. La volonté de réaliser des économies de santé a également son importance dans le choix de la voie d'administration comme en témoignent les données des questionnaires des études de Desplats et al. [30] et de Darloy et al [31]. Il existe en effet une différence de coût non négligeable entre les voies IV et SC. Le travail de thèse rouennais [28] avait réalisé une étude de coût pour le TCZ et l'ABA en évaluant la différence de prix à l'année entre un traitement par voie IV et SC pour un patient :

- un traitement par TCZ IV coûterait entre 11 950€ et 19 508€ tandis qu'il coûterait entre 10 918€ et 11 574€ pour la forme SC, soit une différence de 1 032 à 7 934€ à l'année par patient ;
- un traitement par ABA IV coûterait entre 12 062€ et 19 730€ tandis qu'il coûterait entre 11 214€ et 11 869€ pour la forme SC, soit une différence de 847 à 7 860€ à l'année par patient.

Concernant l'étude des facteurs associées au choix de la voie IV ou SC du TCZ et de l'ABA molécule par molécule, les résultats n'étaient pas contradictoires avec ceux retrouvés pour les groupes IV total et SC total.

#### *Etude des critères de jugement secondaires*

Concernant l'étude des facteurs associés au maintien de la voie d'administration initiale ou de son changement au cours de l'année, il n'a pas été mis en évidence de différence en ce qui concerne les caractéristiques sociodémographiques, les caractéristiques de la PR ou les comorbidités.

Néanmoins, les patients ayant maintenu la voie d'administration IV présentaient des PR statistiquement plus actives, associées à un syndrome inflammatoire plus

important. Ces résultats sont à nuancer car les taux de CRP restaient bas dans les deux groupes (7,69 mg/L dans le groupe IV-IV vs 3,09 mg/L dans le groupe IV-SC).

Bien qu'aucune analyse statistique n'ait pu être réalisée en raison d'effectifs trop faibles, les patients ayant changé de la voie SC vers la voie IV présentaient un DAS28-CRP à 3,80 contre 2,18 pour les patients ayant maintenu la voie SC. Ces résultats sont explicables par le fait que 2 switch avaient été réalisés pour essayer la voie IV suite à une efficacité insuffisante de la voie SC, avec des PR actives, avant d'envisager un changement de stratégie thérapeutique.

### ***b. Limites et forces de l'étude***

#### *Limites de l'étude*

Les principales limites de notre étude étaient son caractère rétrospectif exposant notamment à des biais de mémorisation et d'information. De plus, on ne pouvait exclure un effet-centre, renforcé par le faible nombre de centres inclus. En effet, les protocoles et habitudes propres à chaque service peuvent différencier et influencer nos résultats. Le caractère régional de ce travail pouvait également constituer une limite. Il serait enfin intéressant de poursuivre ce travail, à la fois dans le temps mais également en augmentant le nombre de centre, afin d'augmenter nos effectifs pour pouvoir obtenir des comparaisons plus robustes entre les groupes switch et les groupes ayant maintenu leur traitement.

#### *Forces de l'étude*

Les principales forces de notre étude étaient son caractère multicentrique et le fait qu'elle soit réalisée en vraie vie. De plus, il est à noter que nos groupes de patients

étaient équilibrés en ce qui concerne la répartition par traitement et par voie d'administration. Les données scientifiques étant rares sur ce sujet, ce travail permet, sur la bases des caractéristiques des patients, de faciliter l'orientation vers telle ou telle voie d'administration, question qui se pose de manière quotidienne en pratique courante, là où les recommandations actuelles placent ces différents traitements sur la même ligne.

### ***c. Conclusion***

En conclusion, notre étude a pu mettre en évidence que, pour le TCZ et l'ABA, disponibles à la fois en IV et SC, les patients chez qui le traitement était initié par voie SC s'avéraient plus jeunes, plus actifs sur le plan professionnel et présentaient moins de comorbidités. En parallèle, les patients traités par voie IV présentaient des PR plus anciennes, avec plus de manifestations extra-articulaires, et plus actives. Les patients du groupe IV avaient également bénéficié antérieurement de plus bDMARDs, en particulier par voie IV.

## 6. Références bibliographiques

- [1] Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis* 2005;64(10):1427-30.
- [2] Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2005;4:130-6.
- [3] Choy EH, Panayi GS. Cytokine Pathways and Joint Inflammation in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2001;344(12):907-16.
- [4] Srirangan S, Choy EH. The role of interleukine 6 in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2010;2(5):247-56.
- [5] Teng GC, Turkiewicz AM, Moreland LW. Abatacept: a costimulatory inhibitor for treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2005;5(9):1245-54.
- [6] Daien C, Hua C, Gaujoux-Viala C, et al. Update of French society for rheumatology recommendations for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2019;86(2):135-150.
- [7] Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):960-977.
- [8] Nakahara H, Nishimoto N. Anti-Interleukin-6 Receptor Antibody Therapy in Rheumatic Diseases. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2006;6(4):373-81.
- [9] Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008;371(9617):987–97.
- [10] Fleischmann RM, Halland AM, Brzosko M, et al. Tocilizumab inhibits structural joint

damage and improves physical function in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: LITHE study 2-year results. *J Rheumatol* 2013;40(2):113-26.

[11] Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008;58(10):2968–80.

[12] Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67(11):1516–23.

[13] Jones G, Sebba A, Lowenstein MB, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010;69(1):88-96.

[14] Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMACTA study). *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):69-74.

[15] Kivitz A, Olech E, Borofsky M, et al. Subcutaneous tocilizumab versus placebo in combination with disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(11):1653-61.

[16] Kremer JM. Selective Costimulation Modulators: A Novel Approach for the

Treatment of Rheumatoid Arthritis. *J Clin Rheumatol* 2005;11(3 Suppl):55-62.

[17] Teng GC, Turkiewicz AM, Moreland LW. Abatacept: a costimulatory inhibitor for treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2005;5(9):1245-54.

[18] Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, et al. Effects of Abatacept in Patients with Methotrexate-Resistant Active Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med* 2006;144(12):865-76.

[19] Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al. Abatacept for Rheumatoid Arthritis Refractory to Tumor Necrosis Factor a Inhibition. *N Engl J Med* 2005;353(21):2311.

[20] Schiff M, Keiserman M, Coddling C, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008;67(8):1096-103.

[21] Genovese MC, Covarrubias A, Leon G, et al. Subcutaneous Abatacept Versus Intravenous Abatacept. A Phase IIIb Noninferiority Study in Patients With an Inadequate Response to Methotrexate. *Arthritis Rheum* 2011;63(10):2854-64.

[22] Weinblatt ME, Schiff M, van der Heijde D, et al. Head-to-Head Comparison of Subcutaneous Abatacept Versus Adalimumab for Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2013;65(1):28-38.

[23] HAS. Patient et professionnels de santé: décider ensemble. Concept, aides destinées aux patients et impact de la décision médicale partagée. HAS 2013 oct. (Published online : 2013 Nov 7. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1671523/fr/patient-et-professionnels-de-sante-decider-ensemble](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1671523/fr/patient-et-professionnels-de-sante-decider-ensemble)).

[24] Golay A, Hochberg G, Mosnier-Pudar H. La décision médicale partagée. Shared decision-making. *Médecine des maladies Métaboliques* 2019;13(4):339-343.

- [25] Gossec L, Molto A, Romand X, et al. Recommendations for the assessment and optimization of adherence to disease-modifying drugs in chronic inflammatory rheumatic diseases: A process based on literature reviews and expert consensus. *Joint Bone Spine* 2019;86(1):13-19.
- [26] Durieu I, Reynaud Q, Moumjid N. What place for shared decision making in internal medicine practice? *Rev Med Interne* 2019;40(7):417-418.
- [27] Jin JF, Zhu LL, Chen M, et al. The optimal choice of medication administration route regarding intravenous, intramuscular, and subcutaneous injection. *Patient Preference Adherence* 2015;9:923-42.
- [28] Saucez-Duquesne MO. Identification des déterminants conduisant au passage à la voie sous-cutanée dans la polyarthrite rhumatoïde traitée par abatacept ou tocilizumab administré par voie intraveineuse. *Sciences pharmaceutiques* 2017. (Published online: 2017 Dec 17. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01656381>)
- [29] Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(6):5-9.
- [30] Desplats M, Pascart T, Jelin G, et al. Are abatacept and tocilizumab intravenous users willing to switch for the subcutaneous route of administration? A questionnaire-based study. *Clin Rheumatol* 2017;36(6):1395-1400.
- [31] Darloy J, Segaud N, Salmon JH, et al. Tocilizumab Effectiveness After Switching from Intravenous to Subcutaneous Route in Patients with Rheumatoid Arthritis: The RoSwitch Study. *Rheumatol Ther* 2019;6(1):61-75.
- [32] Scarpato S, Antivalle M, Favalli EG, et al. Patient preferences in the choice of anti-TNF therapies in rheumatoid arthritis. Results from a questionnaire survey (RIVIERA study). *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(2):289-94.

- [33] Nancy E Lane. Epidemiology, Etiology, and Diagnosis of Osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(2 Suppl):S3-11.
- [34] Adami G, Saag KG. Osteoporosis Pathophysiology, Epidemiology, and Screening in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2019;21(7):34.
- [35] Huynh TK, Ostergaard A, Egsmose C, et al. Preferences of patients and health professionals for route and frequency of administration of biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Patient Prefer Adherence* 2014;8:93-9.
- [36] Alarcón GS, Tracy IC, Strand GM et al. Survival and drug discontinuation analyses in a large cohort of methotrexate treated rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 1995;54(9):708-12.
- [37] Bernatsky S, Ehrmann Feldman D. Discontinuation of methotrexate therapy in older patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis: analysis of administrative health databases in Québec, Canada. *Drugs Aging* 2008;25(10):879-84.
- [38] Fayad F, Ziade NR, Merheb G, et al. Patient preferences for rheumatoid arthritis treatments: results from the national cross-sectional LERACS study. *Patient Prefer Adherence* 2018;12:1619-1625.
- [39] Stoner KL, Harder H, Fallowfield LJ, et al. Intravenous versus Subcutaneous Drug Administration. Which Do Patients Prefer? A Systematic Review. *Patient* (Published online: 2014 Jul 12. doi: 10.1007/s40271-014-0075-y).

## 7. Annexes

### Annexe 1. Critères de classification ACR/EULAR 2010 de la PR [30].

Domaine	Catégorie	Score
<b>A</b>	Atteinte articulaire	0
	1 grosse articulation	1
	2-10 grosses articulations	2
	1-3 petites articulations	3
	4-10 petites articulations	4
	> 10 articulations (avec au moins une petite articulation)	5
<b>B</b>	Sérologie	
	FR et anti-CCP négatif	0
	FR et/ou anti-CCP faiblement positifs	2
	FR et/ou anti-CCP fortement positifs	3
<b>C</b>	Syndrome inflammatoire biologique	
	CRP et VS normales	0
	CRP et/ou VS élevées	1
<b>D</b>	Durée des symptômes	
	< 6 semaines	0
	≥ 6 semaines	1

Pour un patient présentant au moins une synovite clinique et sans diagnostic différentiel évident, un score  $\geq 6$  est requis pour retenir le diagnostic de PR.



**AUTEUR : Nom : DELCLAUX**

**Prénom : Martin**

**Date de soutenance : Lundi 8 juin 2020 à 18h00**

**Titre de la thèse : Etude des facteurs associés au choix de la voie d'administration à l'initiation de l'abatacept et du tocilizumab chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde**

**Thèse - Médecine - Lille 2020**

**Cadre de classement : Médecine / Rhumatologie**

**DES + spécialité : Rhumatologie**

**Mots-clés : polyarthrite rhumatoïde, tocilizumab, abatacept, intraveineux, sous-cutané**

**Résumé :**

**Introduction :** Les études de phase III ont montré que, pour le tocilizumab (TCZ) et l'abatacept (ABA), les formulations intraveineuse (IV) et sous-cutanée (SC) possèdent un profil similaire en termes d'efficacité et de tolérance. Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR), leur place est identique dans la stratégie thérapeutique et le choix final dépend d'une décision médicale partagée entre le rhumatologue et le patient. L'objectif principal de ce travail était d'identifier en vraie vie les facteurs associés au choix de la voie d'administration à l'initiation du TCZ ou de l'ABA dans le traitement de la PR. Les objectifs secondaires étaient d'identifier les facteurs associés au choix de la voie d'administration molécule par molécule à l'initiation puis ceux associés à un maintien ou à un changement de la voie d'administration à 1 an de suivi.

**Méthodes :** Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective et multicentrique (CHU de Lille, CH de Lomme, CH de Valenciennes) incluant les patients atteints de PR pour qui un traitement par TCZ ou ABA a été introduit du 1<sup>er</sup> janvier 2016 au 31 décembre 2017. Le critère de jugement principal était la comparaison directe des caractéristiques des patients traités par voie IV et ceux traités par voie SC lors de l'initiation du TCZ ou de l'ABA, les deux molécules regroupées.

**Résultats :** En comparaison aux patients IV, les patients SC étaient plus jeunes (54,5 vs 60,8 ans) ( $p=0,0044$ ) et plus actifs professionnellement (55,5% vs 29,4%) ( $p=0,0034$ ). Les patients IV présentaient des PR plus anciennes (14,0 vs 8,8 ans) ( $p=0,0063$ ), avec plus de manifestations extra-articulaires (17,9% vs 4,1%) ( $p=0,0199$ ). Les patients IV avaient bénéficié d'un plus grand nombre de bDMARDs antérieurs ( $p=0,0243$ ) et d'un plus grand nombre de bDMARDs antérieurs par voie IV ( $p=0,0001$ ). Ils présentaient un score de Charlson plus élevé (4,45 vs 3,11) ( $p=0,0002$ ) et un DAS28-CRP plus important (4,75 vs 4,39) ( $p=0,0459$ ). Les patients SC présentaient plus souvent un csDMARD associé (58,1% vs 37,6%) ( $p=0,0099$ ).

**Conclusion :** Le profil des patients était différent selon la voie d'administration IV ou SC lors de l'initiation du TCZ ou de l'ABA. La voie SC était associée à des patients plus jeunes, plus actifs professionnellement, avec moins de comorbidités, atteints de PR plus récentes, avec moins de manifestations extra-articulaires, et moins actives.

**Composition du Jury :**

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

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Bernard CORTET  
Monsieur le Professeur Vincent GOEB  
Monsieur le Professeur Michel DE BANDT  
Monsieur le Docteur Jean DARLOY**