SOMMAIRE

Pages

INTRODUCTION **1**

PARTIE I: REVUE DE LA LITTERATURE

1. POLYARTHRITE RHUMATOIDE **2**

1.1. EPIDEMIOLOGIE **2**

1.2. PHYSIOPATHOLOGIE **2**

1.3. SIGNES **3**

1.3.1. Polyarthrite rhumatoïde au début 3

1.3.2. Manifestations articulaires à la phase d'état 6

1.3.3. Manifestations extra-articulaires 8

1.4. DIAGNOSTIC **10**

1.4.1. Diagnostic positif 10

1.4.2. Diagnostic de gravité 12

1.5. TRAITEMENTS **12**

1.5.1. Buts 12

1.5.2. Moyens 13

1.5.3. Indications thérapeutiques 16

1.5.4. Surveillance 17

2. METHOTREXATE **18**

2.1. DEFINITION **18**

2.2. MECANISME D'ACTION **18**

2.3. METABOLISME **19**

2.4. MODE D'EMPLOI **19**

2.5. EFFETS SECONDAIRES **20**

2.5.1. Effets secondaires digestifs 20
2.5.2. Effets secondaires hépatiques 21
2.5.3. Effets secondaires hématologiques 21
2.5.4. Effets secondaires respiratoires 22
2.5.5. Effets secondaires infectieux 22
2.5.6. Effets oncogènes 23
2.5.7. Autres effets secondaires 23
2.6. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES 23
PARTIE II: NOTRE ETUDE PROPREMENT DITE
1. MATERIELS ET METHODES 24
1.1. MATERIELS 24
1.1.1. Patients 24
1.1.2. Critères d'inclusion 24
1.1.3. Critères d'exclusion 24
1.1.4. Critères de jugement 24
1.2. METHODES 25
1.2.1. Type d'étude 25
1.2.2. Paramètres à étudier 25
1.2.3. Analyse statistique 25
2. RESULTATS 26
2.1. Résultats généraux 26
2.2. Paramètres démographiques 26
2.3. Paramètres diagnostics 29
2.4. Paramètres thérapeutiques 29
2.5. Paramètres selon la surveillance 41

PARTIE III: DISCUSSION ET SUGGESTIONS

1. DISCUSSION 52

1.1. Sur la méthodologie 52

1.2. Sur les résultats 52

1.2.1. Résultats généraux 52

1.2.2. Paramètres démographique 52

1.2.3. Paramètres diagnostics 54

1.2.4. Paramètres thérapeutiques 54

1.2.5. Paramètres de surveillance 60

2. SUGGESTIONS 68

Pour les malades de PR eux même : éducation thérapeutique 68

Pour les médecins généraliste : Formation Médicale Continue 68

Pour le gouvernement et le ministère de tutelle 69

CONCLUSION 70

ANNEXE

BIBLIOGRAPHIE

Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

LISTE DES FIGURES

Pages

Figure 1: Polyarthrite rhumatoïde ancienne : déviation en coup de vent cubital.....7

Figure 2: Aspect radiographique d'un poignet rhumatoïde:.....

Volumineuse géode du scaphoïde, aspect initial. 8

Figure3: Aspect radiographique d'un poignet rhumatoïde:.....

Aspect tardif, carpite destructrice et fusionnante. 8

Figure 4: Critères ACR/EULAR 2010 de classification de la polyarthrite rhumatoïde.....11

Figure 5: Les objectifs thérapeutiques de la PR.....13

Figure 6: Répartition des malades selon le sexe 26

Figure 7: Répartition des malades selon l'âge 27

Figure 8: Répartition des malades selon le niveau socio-économique.....28

Figure 9: Répartition selon l'origine des patients par rapport au centre de suivi 28

Figure 10: Répartition selon le délai diagnostic.....29

Figure 11: Répartition selon l'intoxication tabagique 30

Figure 12: Répartition selon la consommation d'alcool.....31

Figure 13: Répartition selon le dosage de l'ASAT avant le traitement. 32

Figure 14: Répartition selon le dosage de la glycémie. 34

Figure 15: Répartition selon le dosage de l'hémoglobine sanguin. 35

Figure 16: Répartition selon la numération sanguine des leucocytes. 36

Figure 17: Répartition selon la numération sanguine des plaquettes 36

Figure 18: Répartition selon la sérologie de l'hépatite B avant le traitement..... 37

Figure 19: Répartition selon la sérologie de l'hépatite C avant le traitement 38

Figure 20: Répartition selon la radiographie pulmonaire avant le traitement..... 38

Figure 21: Répartition selon la durée de prise du MTX..... 39

Figure 22: Répartition selon la dose du MTX prise..... 40

Figure 23: Répartition selon la supplémentation par l'acide folique..... 41

Figure 24: Répartition selon le mode de prise de corticoïde..... 41

Figure 25: Répartition selon le dosage de l'hémoglobine sanguin..... 43

Figure 26: Répartition selon la numération sanguine de l'hémoglobine 44

Figure 27: Répartition selon la numération sanguine des plaquettes..... 45

Figure 28: Répartition selon le dosage de l'ASAT après 1 mois de traitement 46

Figure 29: Répartition selon le dosage de l'ALAT après 1 mois de traitement 47

Figure 30: Répartition selon l'apparition des effets secondaires cliniques après 1 mois de traitement 47

Figure 31: Répartition selon le dosage de l'hémoglobine sanguin 48

Figure 32: Répartition selon la numération des leucocytes..... 49

Figure 33: Répartition selon la numération sanguine de plaquette 49

Figure 34: Répartition selon le dosage de l'ASAT après 3 mois de traitement..... 50

Figure 35: Répartition selon le dosage de l'ALAT après 3 mois de traitement..... 51

Figure 36: Répartition selon le suivi radiologique..... 52

LISTE DES TABLEAUX

Pages

Tableau I: Répartition selon le dosage de l'ALAT avant le traitement.....32

Tableau II: Répartition selon le dosage de l'albuminémie avant le traitement.....32

Tableau III: Tableau comparant l'âge moyen des patients selon les auteurs 54

LISTES DES SIGLES ET DES ABBREVIATIONS

PR	Polyarthriterhumatoide
HCQ	Hydroxychloroquine
SZP	Sulfasalazine
LEF	Leflunomide
MTX	Methotrexate
TNF	Tumor necrosis Factor
IL	Interleukine
ORL	Oto- Rhino- Laryngologie
AMM	Autorisation de mise sur le marché
E. Coli	Escherichia Coli
VS	Vitesse de sédimentation globulaire
CRP	C- Réactive protéine
FR	Facteur rhumatoïde
Ig	Immunoglobuline
CCP	Peptides cycliques citrullinés
AAN	Anticorps anti-nucléaire
HLA	HumanLeucocyteAntigen
IRM	Imagerie par résonnance magnétique
HAS	Haute autorité de la santé
ACR	American College of Rheumatology
EULAR	EUropean League Against Rheumatism
DAS	Disease Activity score

Rapport-Gratuit.com

SDAI	Simplified disease activity score
CDAI	Clinical Disease Activity Score
HAQ	Health Assessment Questionnaire
DMARD	Disease Modifying Anti Rheumatic
MTX-PGS	Methotrexate polyglutamylé
ARN	Acide Ribo-nucléique
ADN	Acide Désoxy-ribo nucléique
DLCO	Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide
ROR	Rougeole- Oreillon- Rubéole
ALAT	Alanine amino-transférase
ASAT	Aspartate amino-transférase
SPF	Spéciafoldine
FMC	Formation Médicale Continue
Fig	Figure
>	Supérieure
<	Inférieure
/	Par
%	Pourcentage

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent, source de handicap fonctionnel potentiellement sévère, susceptible de perturber gravement la qualité de vie sociale et professionnelle du malade (1). La PR peut survenir à tout âge mais on l'observe surtout entre 40 et 60 ans. Le diagnostic précoce de la maladie est un préalable à la mise en œuvre sans délai d'un traitement de fond, dès les premiers mois d'évolution, dans l'objectif d'une rémission rapide et d'un meilleur pronostic à long terme.

Ce traitement de fond comporte : le traitement de fond dit conventionnel et la biothérapie. Dans le traitement conventionnel se trouvent l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine, le Léflunomide et le Méthotrexate (MTX). Parmi eux, le Méthotrexate est le premier à recommander, utilisé en monothérapie devant toute PR débutante (2) et disponible à Madagascar. Cependant, l'utilisation du médicament nécessite des précautions particulières pour avoir une efficacité et pour prévenir les effets secondaires pouvant causer l'arrêt du traitement.

A notre connaissance, aucune étude n'a été faite sur l'évaluation du traitement par méthotrexate chez les patients atteints de PR à Madagascar. Alors que l'incidence de la PR ne cesse d'augmenter, et tous les patients sont traités par Méthotrexate.

Nous voulons donc effectuer une étude rétrospective concernant le traitement par méthotrexate des patients atteints de PR. Nos objectifs étant de répertorier les facteurs susceptibles de compromettre le bon déroulement du traitement par MTX afin d'améliorer l'observance thérapeutique au sein du service de Rhumatologie du centre hospitalier universitaire Joseph Raseta Befelatanana.

Pour pouvoir atteindre nos objectifs, notre travail traitera successivement :

- Dans la première partie, les rappels théoriques sur le méthotrexate et la polyarthrite rhumatoïde.
- Dans la deuxième partie, la méthodologie et les résultats.
- Dans la dernière partie, les discussions suivies des suggestions avant la conclusion.

PARTIE I : RAPPELS SUR LA LITTERATURE

1. POLYARTHRITE RHUMATOIDE

1.1. EPIDEMIOLOGIE

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques (3). Elle retentit globalement sur la qualité de vie, sur les capacités de travail et à long terme sur l'espérance de vie (4). Elle est présente dans le monde entier, peut survenir à tout âge mais on l'observe surtout entre 40 et 60 ans. A cet âge, la prévalence de la PR est 4 fois plus chez la femme que chez l'homme. Cette prédominance féminine s'atténue après 70 ans. Il y a des grandes variations en fonction des pays et des ethnies (5). La prévalence de la PR en Europe du Nord et en Amérique du Nord est de l'ordre de 0,8 % de la population adulte. Dans certains pays où le taux de consanguinité est important, cette prévalence est particulièrement élevée comme chez les Indiens Chippewa (5,3 %). A Madagascar, le cas de PR recensé dans le service de Rhumatologie Befelatanana en 2010 est de 14 avec un sex ratio de 0,4 (6).

1.2. PHYSIOPATHOLOGIE

L'origine de la PR reste inconnue malgré des progrès considérables qui ont été faits dans sa compréhension. Mais dans tous les cas, plusieurs facteurs interviennent dans le déclenchement de cette maladie (7) dont :

- les facteurs hormonaux, comme la grossesse surtout dans l'année qui suit le post-partum (8), l'allaitement (9), et les facteurs hormonaux surtout endogènes que exogènes (10).

- le terrain génétique prédisposé, par lequel le taux de concordance pour la PR chez les jumeaux homozygotes atteints est en moyenne de 13 %.

- les facteurs environnementaux comme les agents infectieux viraux (Epstein-Barr), bactériens (E. coli) et mycobactériens (4). D'autres facteurs environnementaux, comme le statut social, la vie urbaine par rapport au mode de vie rural, le régime alimentaire, ont été aussi incriminés dans le déclenchement de la PR.

- Les facteurs immunologiques.

De façon schématique, l'immunopathologie de la PR peut être divisée en trois phases distinctes : une phase de déclenchement impliquant surtout l'immunité innée, une phase d'inflammation de la membrane synoviale impliquant plutôt l'immunité acquise, et une phase de destruction articulaire secondaire à l'action des cytokines mais aussi à la prolifération pseudotumorale des synoviocytes par défaut d'apoptose (11).

1.3. SIGNES

1.3.1. Polyarthrite rhumatoïde au début

1.3.1.1. Signes cliniques

Il s'agit dans 70 % des cas (12), d'une oligoarthrite distale d'apparition progressive, intéressant les poignets, une ou plusieurs articulations métacarpo-phalangiennes (surtout la 2ème ou la 3ème) ou interphalangiennes proximales jamais distales, parfois les avant-pieds. Ces articulations sont douloureuses, partiellement enraidies et le rythme des douleurs est caractéristique d'un rhumatisme inflammatoire : nocturne, réveillant les malades, maximum le matin au réveil, entraînant un enraidissement articulaire qui cède dans la matinée. L'atteinte articulaire est fixe et relativement symétrique. Parfois les articulations concernées sont légèrement enflées, et les doigts peuvent prendre un aspect " en fuseau " très évocateur. Des signes généraux associés avec discrète altération de l'état général, fièvre à 38°C, amaigrissement et surtout asthénie, sont fréquents. Dans certains cas, l'atteinte articulaire peut commencer par les genoux ou les coudes.

Dans 20 % des cas environ, la PR commence comme une polyarthrite aiguë fébrile avec importante altération de l'état général, évoquant volontiers un état infectieux.

D'autres modes de début sont possibles mais plus rares :

- l'atteinte rhizomélique touchant les hanches et les épaules (5% des cas)
- la monoarthrite (poignets ou genoux surtout)

- Des manifestations articulaires inflammatoires intermittentes mono ou oligoarticulaires comme le rhumatisme palindromique, retrouvé dans 25 % des cas environ.

- Des polyarthralgies sans signes objectifs, persistant pendant plusieurs mois.

- Exceptionnellement, au décours d'un traumatisme (13) et aussi par des manifestations extra-articulaires isolées : vascularite, atteinte pleuro-pulmonaire, nodules rhumatoïdes.

Dans tous les cas une atteinte tendineuse dont les ténosynovites sont fréquentes au début de la PR, et ont une grande valeur diagnostique. Elles peuvent intéresser les tendons extenseurs des doigts, les fléchisseurs des doigts, ou le tendon de l'extenseur ulnaire du carpe.

1.3.1.2. Signes biologiques

1.3.1.2.1. Syndrome inflammatoire

Le syndrome inflammatoire biologique existe dans 90% des cas, avec augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire (VS), et/ou de la C Réactive protéine (CRP) mais la normalité n'élimine pas le diagnostic. L'électrophorèse des protéines sériques objective une augmentation des alpha-2 et, parfois, des gammaglobulines. Et il existe parfois une anémie modérée d'origine inflammatoire.

1.3.1.2.2. Marqueurs biologiques

- **Le facteur rhumatoïde (FR)** : c'est un anticorps anti-gammaglobulinique qui appartient le plus souvent à la classe des IgM mais il peut être aussi de type IgA, IgG, IgD ou IgE (12). Les méthodes sérologiques classiques de détection des FR ne mettent pratiquement en évidence que les FR de type IgM qui sont seuls agglutinants. Elles sont nombreuses, et ce sont : la réaction de Waaler-Rose, le test au latex, la détection par néphélométrie laser, et l'ELISA qui reste la méthode la plus sensible dans la détection de ces FR.

- **Les anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP)** : ils ont une valeur pronostique pour la PR (14, 15). Le test ELISA commercialisé est le plus utilisé pour leur détection.

- **Anticorps antinucléaires (AAN):** Leurs recherches doivent être systématiques au cours de la PR débutante, notamment pour éliminer une éventuelle maladie lupique. Dans tous les cas, on trouve dans la PR des AAN dans 15 à 30 % des cas, mais à un titre généralement assez faible.

- **Typage HLA de classe II**

- **Liquide synovial** : il est de type inflammatoire, riche en cellules et constitué en majorité de polynucléaires neutrophiles. Parfois la formule est à prédominance lymphocytaire. On peut retrouver aussi du FR dans le liquide synovial mais rare.

- **Histologie synoviale :** elle est généralement utile dans les monoarthrites pour éliminer une autre origine. La synovite est caractérisée par une hypertrophie des villosités synoviales et une multiplication des franges.

1.3.1.3. Signes radiologiques

1.3.1.3.1. Radiographie standard

Les radiographies comportent au minimum un cliché du thorax, des clichés de face et de profil des mains ; des poignets et des pieds de face, à la recherche d'éventuelles lésions érosives ou d'un pincement de l'interligne articulaire (16). Mais la radiographie de début est dans la plupart des cas normale.

1.3.1.3.2. Autres techniques d'imagerie

L'échographie et l'IRM articulaires sont actuellement en plein développement pour améliorer le diagnostic, l'évaluation et le suivi de la PR. Ces deux techniques apparaissent plus sensibles que l'examen clinique pour détecter précocement la synovite articulaire et plus sensible que la radiographie standard pour détecter les premières érosions osseuses (16, 17). De plus, l'IRM précoce pourrait avoir un intérêt pronostique.

1.3.2. Manifestations articulaires à la phase d'état

1.3.2.1. Aspects cliniques de la polyarthrite rhumatoïde

L'atteinte des mains est la plus fréquente, rencontrée dans 90% des cas et souvent inaugurale. Les déformations classiques les plus caractéristiques à la main sont la déviation cubitale des doigts "en coup de vent" (Fig 1), la déformation en "col de cygne" qui touche plus particulièrement l'index et le médius, la déformation en boutonnière qui est fréquente, la déformation du doigt en "maillet" ou en marteau plus rare. Enfin l'atteinte du pouce qui est particulièrement fréquente, prenant soit l'aspect du pouce en "Z" liée à l'arthrite métacarpo-phalangienne, soit l'aspect en pouce adductus secondaire à une arthrite trapézo-métacarpienne.

Les poignets sont les sièges d'une arthrite dans plus de 70% des cas, avec une atteinte précoce de l'articulation radio-cubitale inférieure, luxation de la styloïde cubitale et arthrite radio-carpienne favorisant la limitation articulaire et l'instabilité douloureuse du carpe.

L'atteinte des pieds avec souvent, des arthrites métatarso-phalangiennes, de subluxation ou luxation plantaire des métatarsiens. Des arthrites talo-naviculaires et sous-taliennes sont également fréquentes.

Les genoux sont fréquemment touchés, avec une arthrite prédominante dans le compartiment fémoro-tibial externe. On observe parfois un kyste du creux poplité qui peut se rompre et donner un tableau "pseudo-phlébitique".

Les épaules sont également fréquemment touchées, avec initialement une synovite scapulo-humérale et souvent une bursite sous-deltoïdienne entraînant non seulement des lésions cartilagineuses puis osseuses mais également des lésions périarticulaires, notamment de la coiffe des rotateurs.

Les coudes sont touchés dans 40% des cas environ et leur atteinte s'accompagne dans la plupart des cas d'une attitude antalgique en flexion.

La coxite rhumatoïde est retrouvée dans environ 15% des cas. Il s'agit d'une localisation particulièrement grave du point de vue fonctionnel et souvent peu accessible aux traitements généraux ou locaux.

Le rachis cervical est intéressé dans près de 40% des cas. L'arthrite de la charnière cervico-occipitale est la plus classique. Et il peut s'agir d'une arthrite occipito-atloïdienne et surtout atloïdo-axoïdienne qui peut se traduire par des douleurs cervicales hautes ou par une luxation atloïdo-axoïdienne secondaire à la destruction du ligament transverse et souvent asymptomatique. Cette lésion peut entrainer une compression médullaire cervicale haute.

Les ténosynovites sont pratiquement constantes à la phase d'état de la PR, essentiellement à la main et au pied où elles favorisent les déformations et peuvent se compliquer de ruptures tendineuses, notamment sur les extenseurs et les fléchisseurs des doigts.

Figure 1: Polyarthrite rhumatoïde ancienne : déviation en coup de vent cubital (12).

1.3.2.2. Aspects radiographiques

L'exploration radiographique standard est primordiale dans la PR. Elle doit être effectuée systématiquement dès le début de la maladie puis régulièrement en fonction de l'évolutivité (tous les 6 mois la première année puis tous les ans les 3 premières années (16). L'évolution radiographique est relativement linéaire mais progresserait plus rapidement pendant les 3 premières années de la maladie (18). Parmi les signes

élémentaires articulaires, caractéristiques de la PR au début, on a un épaississement des parties molles, une augmentation de la transparence radiologique épiphysaire, “l’ostéoporose en bande” (12). Ensuite apparaissent les érosions péri articulaires puis des géodes intra-osseuses juxta-articulaires caractéristiques (Fig 2) et secondairement le pincement de l’interligne articulaire qui traduit la destruction du cartilage (Fig 3). L’association des érosions, des géodes osseuses et du pincement de l’interligne articulaire vont contribuer à la destruction de l’articulation qui fait toute la gravité de la PR, notamment dans les formes sévères.

Figure 2: Aspect radiographique d’un poignet rhumatoïde : Volumineuse géode du scaphoïde. Aspect initial (18).

Figure 3: Aspect radiographique d’un poignet rhumatoïde : Aspect tardif, carpite destructrice et fusionnante (18).

1.3.3. Manifestations extra-articulaires

Les manifestations extra-articulaires de la PR traduisent le caractère systémique de la maladie rhumatoïde, qui peuvent toucher de nombreux tissus. Ces manifestations systémiques s’observent surtout dans les polyarthrites érosives, nodulaires, anciennes, fortement séropositives, ayant des anticorps antinucléaires. Ils sont nombreux, dont :

- **Les signes généraux :** une fébricule, une asthénie particulièrement fréquente et un amaigrissement peuvent parfois s’observer dans les PR sévères en poussée.

- **Les nodules rhumatoïdes :** observés chez 10 à 20 % des malades. Ils siègent surtout à la face postérieure de l'avant-bras et du coude ou en regard de l'olécrane. La nodulite rhumatoïde est une entité rare caractérisée principalement par de nombreux nodules rhumatoïdes des mains ou des pieds (19).

- **Les vascularites rhumatoïdes :** évaluées à environ 1% des malades atteints de PR. Des neuropathies périphériques sont classiques et traduisent souvent une vascularite sévère.

- **Les atteintes neuromusculaires**, comprenant : l'irritation ou la compression d'un nerf dans un canal ostéo-fibreux.

- **Les manifestations hématologiques** sont fréquentes. Des adénopathies sont retrouvées dans environ 30% des PR et exceptionnellement, un syndrome d'hyperviscosité. On note le syndrome particulier de Felty associée à la PR, qui comprend une splénomégalie isolée et une leuconeutropénie (20) et la lymphocytose à larges lymphocytes granuleux ou "pseudo-syndrome de Felty" d'évolution habituellement bénigne (21).

- **Les manifestations pleuro-pulmonaires** sont fréquentes. Ce sont : la pleurésie rhumatoïde, les nodules rhumatoïdes pulmonaires qui posent un diagnostic difficile avec un cancer, ou la fibrose pulmonaire interstitielle diffuse.

- **L'atteinte oculaire et ORL**, représentées surtout par la sclérite et rarement par de l'épisclérite. Les atteintes des cartilages laryngés sont rares mais classiques (22).

- **L'atteinte rénale :** qui est pratiquement toujours d'origine iatrogène ou secondaire à une amylose (23).

- **L'amylose et PR :** l'amylose est une complication classique de la PR (24). Il s'agit d'une amylose AA dite "secondaire" qui est retrouvée dans environ 15% des cas aux autopsies.

- **Les manifestations dermatologiques**, qui sont l'érythème vermillon des paumes des mains, le syndrome des ongles jaunes non spécifique, le phénomène de Raynaud rencontré chez environ 10 % des patients.

- **L'ostéoporose :** la PR représente pour une femme un facteur de risque d'ostéoporose.

- **Le syndrome de Gougerot-Sjögren**, qui se manifeste par une sécheresse des muqueuses surtout oculaires et retrouvé chez 10 à 30% de patients.

1.4. DIAGNOSTIC

1.4.1. Diagnostic positif

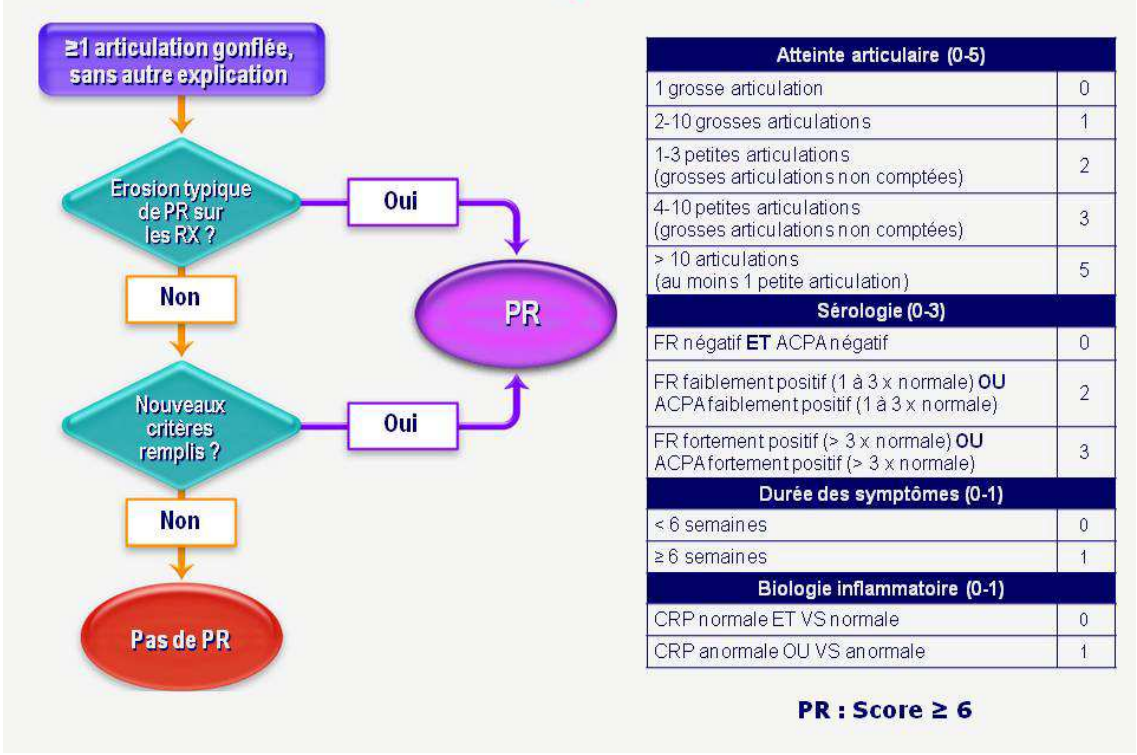
Le diagnostic de la PR doit être fait aussi précocement que possible, dans les trois à six premiers mois après le début des symptômes car, au stade de début, le traitement a plus de chances d'être efficace (25). Pourtant le diagnostic d'une PR débutante est difficile (26). Et pour contourner ce problème de subjectivité dans le diagnostic de la PR débutante, le consensus international actuel qui a été repris par la HAS propose d'effectuer la démarche diagnostique en trois étapes (27):

1ère étape : reconnaître un rhumatisme inflammatoire débutant pouvant correspondre à une PR

2ème étape : éliminer un autre rhumatisme inflammatoire défini

3ème étape : rechercher devant cette PR « probable » des éléments permettant de prédire l'évolution vers une polyarthrite chronique et destructrice.

Les critères de classification 2010 ACR et l'EULAR (Fig 4) ont été élaborés également dans un but diagnostique.



Atteinte articulaire (0-5)	
1 grosse articulation	0
2-10 grosses articulations	1
1-3 petites articulations (grosses articulations non comptées)	2
4-10 petites articulations (grosses articulations non comptées)	3
> 10 articulations (au moins 1 petite articulation)	5
Sérologie (0-3)	
FR négatif **ET** ACPA négatif	0
FR faiblement positif (1 à 3 x normale) **OU** ACPA faiblement positif (1 à 3 x normale)	2
FR fortement positif (> 3 x normale) **OU** ACPA fortement positif (> 3 x normale)	3
Durée des symptômes (0-1)	
< 6 semaines	0
≥ 6 semaines	1
Biologie inflammatoire (0-1)	
CRP normale ET VS normale	0
CRP anormale OU VS anormale	1

PR : Score ≥ 6

Figure 4: Critères ACR/EULAR 2010 de classification de la polyarthrite rhumatoïde (27).

Si le patient a un score d'au moins 6 sur 10, il répond au diagnostic de PR définie.

Si le patient a des érosions radiologiques typiques de PR, il répond également aux critères, même si le score n'est pas validé.

En 1987, l'American College of Rheumatology (ACR) a aussi définit 7 critères pour le diagnostic de cette PR :

1- Raideur matinale depuis au moins six semaines : elle est articulaire et périarticulaire et dure au moins une heure.

2- Arthrite dans au moins trois territoires articulaires depuis au moins six semaines.

3- Arthrite des articulations des mains depuis au moins six semaines : poignets, métacarpo-phalangiennes, interphalangiennes proximales.

4- Arthrites symétriques depuis au moins six semaines : atteinte simultanée des mêmes groupes articulaires des deux côtés du corps.

5- Présence de nodules rhumatoïdes : Il s'agit, à l'examen clinique, de nodules sous-cutanés en regard des proéminences osseuses, des surfaces d'extension ou des régions péri articulaires.

6- Facteur rhumatoïde sérique : mise en évidence d'une concentration plasmatique en facteur rhumatoïde anormalement élevée.

7- Modifications radiologiques : constatation sur des radiographies de face des mains et des poignets, d'érosions ou de décalcifications osseuses typiques.

Les 4 premiers critères doivent être présents depuis au moins 6 semaines. Le diagnostic de la PR nécessite la présence d'au moins 4 critères sur 7.

1.4.2. Diagnostic de gravité

L'évaluation de l'activité clinique de la PR dans les études cliniques est actuellement parfaitement codifiée et repose soit sur les critères de l'ACR soit sur les critères européens de l'EULAR basés sur le score d'activité DAS (28,29). Les scores SDAI et CDAI ont également été validés et sont faciles à utiliser. Actuellement, pour plus de commodité, on recommande pour évaluer l'activité clinique de la PR au quotidien d'utiliser le score DAS 28 (score DAS évalué sur 28 articulations) ou ses composants (Nombre des articulations douloureuses et gonflées, l'évaluation globale du patient, la VS ou la CRP). L'induction d'une rémission clinique est un objectif majeur dans le traitement de la PR et s'évalue sur des critères stricts. Le retentissement fonctionnel peut également être évalué simplement en pratique, surtout par le score HAQ qui est un auto-questionnaire rempli par le patient utilisé en complément de la surveillance de l'activité de la maladie et des dommages structuraux (27).

1.5. TRAITEMENTS

1.5.1. Buts

Depuis ces dix dernières années, les objectifs thérapeutiques sont devenus plus ambitieux.

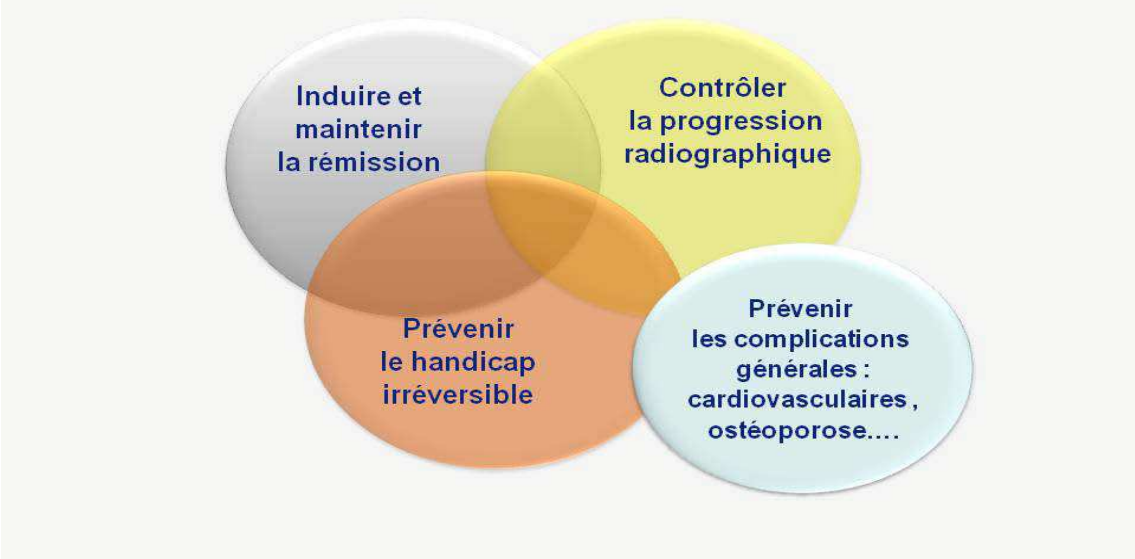


Figure 5: Objectifs thérapeutiques de la PR (29)

1.5.2. Moyens

1.5.2.1. Moyens médicamenteux

Les moyens médicamenteux comprennent trois grandes classes : les traitements symptomatiques (les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), et les corticostéroïdes) puis les traitements de fond classiques et les biothérapies (biologic DMARD).

1.5.2.1.1. Traitements symptomatiques

- **Anti-inflammatoires non stéroïdiens** : Ils sont efficaces sur les douleurs inflammatoires, les gonflements et la raideur matinale, mais ces médicaments utilisés seuls n'empêchent pas la progression clinique ni structurale de la maladie, et leur emploi est recommandé en association avec un traitement de fond (30).

- **Corticothérapie générale :** elle constitue un puissant anti-inflammatoire, très souvent prescrite au cours des PR débutantes ou avérées et dont l'efficacité à court terme sur les signes inflammatoires est démontrée. Son emploi est limité par les effets indésirables bien connus de toute corticothérapie prolongée : fragilité cutanée, rétention

hydrosodée et hypertension artérielle, susceptibilité aux infections, troubles psychiques, ostéoporose, ostéonécrose aseptique, myopathie proximale, diabète et cataracte. En association avec les traitements de fond, la corticothérapie à faible dose apportent une efficacité structurale sur la PR débutante (31).

1.5.2.1.2. Traitements de fonds classiques

Ces thérapeutiques ont en commun la capacité de ralentir l'évolution de la maladie, par divers mécanismes, mais leur capacité à réduire ou stopper la progression structurale reste controversée. Ils sont nombreux, à savoir :

- **Le méthotrexate**, qui est le pilier du traitement de la PR. Il est utilisé à faible dose hebdomadaire depuis longtemps devant toute PR débutante, à une posologie variant de 7,5 à 25mg par semaine administré par voie orale jusqu'à posologie maximale tolérée (20 à 25mg par semaine), associé à la corticothérapie. Son efficacité au cours de la PR est prouvée, sur les symptômes cliniques et biologiques de la maladie. Toutefois, ce médicament est contre-indiqué en cas de grossesse, d'hépatopathie, d'intoxication alcoolique chronique et d'insuffisance rénale chronique. Il est utilisé au début en monothérapie et c'est en cas d'efficacité insuffisante, qu'il est associé à la plupart des autres traitements de fond conventionnels et aux diverses biothérapies.

- **L'hydroxychloroquine** (HCQ) qui est volontier utilisé au début de la maladie, et souvent associé à d'autres traitements de fond.

- **La sulfasalazine** (SZP), utilisée à la posologie de 2 à 3g par 24heures.

- **Les sels d'or**

- **La ciclosporine et l'azathioprine**

- **Le Léflunomide** (LEF) qui est utilisé à la posologie de 20 mg par jour per os.

1.5.2.1.3. Traitements biologiques

Ces médicaments, issus d'une meilleure connaissance de la physiopathologie de la PR sont des molécules synthétiques, dirigées contre une cible spécifique de la réponse immunitaire. Ils comprennent :

- **Les antagonistes du TNFα**

- **Les agents anti-interleukine-1 (IL-1)** : seul l'anakinra a l'AMM pour le traitement de la PR, à la posologie de 100 mg par jour par voie sous-cutanée, en association avec le MTX.

- **Le rituximab (RTX):** l'efficacité clinique et structurale du RTX est retrouvée à la posologie de 1000 mg en perfusion intraveineuse au 1er jour et au 15è jour, associé au MTX mais retardée (32).

- **L'abatacept :** son efficacité clinique est atteinte à la posologie de 10 mg par kilo en perfusion intraveineuse au 1er jour, 15è jour et au 30è jour, puis toutes les quatre semaines, associées au MTX, chez des patients atteints de PR ayant une réponse insuffisante à un anti-TNFα (33).

- **Le tocilizumab :** Il est prescrit à la posologie de 4 à 8mg/kg toutes les quatre semaines par voie intraveineuse.

1.5.2.2. Moyens non médicamenteux

1.5.2.2.1. Traitements locaux

Ils comprennent deux volets, dont :

- Les infiltrations intra-articulaires de corticoïdes : justifiées à tous les stades de la maladie.

- Et la chirurgie orthopédique (synovectomie, réparation ou remplacement des articulations).

1.5.2.2.2. Réadaptation fonctionnelle

La rééducation doit être prescrite en dehors des poussées inflammatoires. Souvent, un autoprogramme de renforcement musculaire des membres, comportant des exercices de moyenne ou forte intensité, est capable de diminuer l'activité de la maladie et de prévenir le handicap fonctionnel (34).

1.5.2.2.3. Education thérapeutique

Celle-ci comporte une information sur la nature de la maladie et son potentiel destructeur, le mécanisme d'action et les effets indésirables des médicaments, l'adaptation de la vie sociale et des loisirs, l'aménagement des conditions professionnelles en accord avec le médecin du travail (et éventuellement la reconnaissance du statut de travailleur handicapé), enfin l'information de l'existence d'associations de malades atteints de PR (35).

1.5.3. Indications thérapeutiques

1.5.3.1. Prise en charge initiale

Il existe un large consensus pour débuter un traitement de fond le plus tôt possible, idéalement dans les 12 premières semaines d'évolution. Cette « fenêtre d'opportunité » est la période où le traitement a le plus de chances de permettre une rémission rapide, qui est corrélée à un meilleur pronostic fonctionnel et structural à long terme (36). De plus, une bonne réponse à un premier traitement de fond est associée à une rémission plus durable (37).

La corticothérapie est généralement prescrite au début à dose minimale suffisante pour contrôler les symptômes, en attendant l'efficacité du traitement de fond. Un sevrage de corticoïdes sera proposé dès que cette efficacité sera obtenue. En outre, la nécessité de maintenir une dose de corticoïde égale ou supérieure à 0,10–0,15 mg/kg (corticodépendance) doit inciter à modifier la thérapeutique de fond.

1.5.3.2. Polyarthrite rhumatoïde en phase d'état

Les prescriptions ultérieures sont fondées sur l'évaluation de l'efficacité du traitement initial (à dose maximale tolérée pendant au moins trois mois), le niveau d'activité de la maladie, l'âge, les comorbidités et les choix du patient.

- **Si la PR reste modérément active** (3,2 < DAS-28 < 5,1), sans corticodépendance, ni progression radiographique, il est possible de changer le traitement de fond en monothérapie (par exemple remplacement du MTX par le LEF), ou d'associer deux traitements de fond (par exemple MTX plus SZP ou MTX plus ciclosporine), ou d'utiliser un anti-TNFα en monothérapie ou en association au MTX.

- **Si la PR reste évolutive** (DAS > 5,1) ou avec une corticodépendance ou une progression radiographique, la meilleure option est l'association MTX plus anti-TNFα. En cas de contre-indication au MTX, il peut être remplacé par autre DMARD (LEF, SZP, HCQ). En cas de contre-indication aux anti-TNFα, le choix peut porter soit sur l'association de deux ou plusieurs DMARD (38, 39), soit sur un traitement par RTX ou abatacept, associé au MTX.

- **La corticothérapie par voie générale** reste efficace sur les symptômes et les signes en phase d'état de la PR, mais son efficacité structurale n'a pas été démontrée. Dans tous les cas, la posologie minimale efficace doit être choisie, en dose unique matinale ou en deux prises quotidiennes. La durée doit être la plus courte possible et le sevrage complet (après réduction progressive de la dose) doit être l'objectif constant. La prévention des complications cardiovasculaires, métaboliques et osseuses doit être systématiquement envisagée dès que la durée de la corticothérapie dépasse trois mois.

- **Lorsque la PR atteint un faible niveau d'activité** (DAS-28 < 3,2), une désescalade est possible, en commençant par réduire, puis interrompre les AINS et la corticothérapie, puis en diminuant progressivement la posologie de la biothérapie (plutôt que les autres DMARD) avec une surveillance semestrielle du patient. Si la rémission se maintient, un arrêt total du (ou des) traitement de fond peut être tenté, en prévenant le patient qu'une rechute est toujours possible.

1.5.4. Surveillance

1.5.4.1. Surveillance clinique

Le suivi de l'état clinique chez tous patients traités pour une PR doit être régulier et doit comporter :

- le dépistage des éventuelles manifestations extra-articulaires, muqueuses (syndrome de Gougerot-Sjogren), cutanées (nodules, purpura. . .), viscérales (pleuropulmonaires, cardiaques, neurologiques, rénales) et l'évaluation périodique du retentissement fonctionnel global de la maladie par l'interrogatoire ou le score HAQ.

- l'évaluation du DAS-28, et de la tolérance des traitements.

Le contrôle « serré » recommandé pendant les premières années d'évolution pourra être progressivement relâché si un faible niveau d'activité ou une rémission ont pu être obtenus.

1.5.4.2. Surveillance radiologique

Des radiographies des mains, des poignets et des pieds seront demandées tous les six mois la première année, puis tous les ans pendant trois à cinq ans, permettant d'évaluer la progression radiographique de la PR.

2. METHOTREXATE

2.1. DEFINITION

Depuis 30 ans, le méthotrexate (Fig 6b) reste le traitement de fond classique le plus prescrit dans la PR, seul ou associé aux biothérapies (40). Il constitue actuellement le traitement de référence de la PR à l'échelon mondial (12). C'est un antimétabolite, un puissant antagoniste de l'acide folique (Fig 6a) (41). Son antidote est l'acide folinique. Il est commercialisé sous forme de comprimé et sous une forme injectable : intramusculaire et sous-cutanée.

2.2. MECANISME D'ACTION

Le MTX a de multiples mécanismes d'action (42). Ce mécanisme d'action se situe essentiellement à l'intérieur de la cellule (43) où il subit une transformation par l'addition de radicaux glutamylés grâce à l'intervention d'une enzyme folyl polyglutamyl synthétase. Le méthotrexate polyglutamylé (MTX-PGs) est la forme active de la molécule, et cette polyglutamylation permet au MTX de rester en intracellulaire (44). L'effet rapide du produit permet de supposer qu'il a un effet plus anti-inflammatoire qu'immunodépresseur. Ainsi, il agit principalement sur le métabolisme de l'acide folique en inhibant de façon réversible la dihydrofolate réductase et par conséquent, il bloque la synthèse des purines qui sont nécessaires à la synthèse de l'ARN et de l'ADN. Par ailleurs, en inhibant la 5-amino-imidazole-4-carboxamide-ribonucléotide-transformylase, le MTX libère de l'adénosine qui est un puissant anti-inflammatoire.

2.3. METABOLISME

Le MTX est rapidement absorbé. Sa biodisponibilité varie entre 45 et 80%, non influencée par l'alimentation, et les variations intra-individuelles de la biodisponibilité restent modestes. Le MTX est lié pour 35 à 50% dans le sang à l'albumine. En cas d'hypoalbuminémie, ce qui est fréquent au cours des PR sévères, le taux de MTX libre peut être anormalement élevé. Sa concentration dans le liquide synovial est la même que celle dans le sérum, elle est dix fois plus grande dans la synoviale rhumatoïde et l'os cortical ou spongieux que dans le plasma (42). Sa demi-vie plasmatique est très courte, de quatre à six heures (41). Il s'accumule de façon plus importante dans le rein, le foie et les poumons, la peau et les cellules intestinales. La majeure partie de la dose est excrétée telle quelle dans les urines au cours des 24 premières heures après l'administration (45). Aussi, toute altération de la fonction rénale peut retentir sur l'élimination du MTX et entraîner des effets toxiques (46). L'excrétion du MTX est également biliaire (10 à 30%) et fécal (4 à 6%).

2.4. MODE D'EMPLOI

Certaines pathologies contre-indiquent d'une manière absolue l'administration du méthotrexate, ce sont : l'insuffisance rénale chronique ou aiguë, l'alcoolisme, l'hépatopathie chronique, l'état infectieux chronique ou syndrome d'immunodéficience acquise, la grossesse, et l'anomalie hématologique (47) à type d'hypoplasie, de thrombopénie ou d'anémie. Certaines contre-indications sont relatives et sont laissées à l'appréciation du clinicien qui mettra en balance les risques possibles du traitement et l'efficacité attendue : il s'agit de l'obésité, du diabète sucré, d'un ulcère gastrique évolutif et de certaines maladies respiratoires à type de dilatation des bronches ou de fibrose pulmonaire. Il faut être prudent chez les sujets ayant passé 70 ans et chez les enfants de bas âge (47), le traitement peut être envisagé à condition que l'état rénal (clairance de la créatinine) soit satisfaisant, dans ces cas. La mise en route d'un traitement par MTX nécessite un interrogatoire et un examen clinique complets ainsi qu'une radiographie pulmonaire. Le MTX per os devrait être débuté à la dose de 10 à 15 mg par semaine (48), avec une augmentation de dose de 5mg toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à la dose de 20 à 30mg par semaine, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance; l'administration parentérale devrait être envisagée en cas de réponse clinique

insuffisante ou d'intolérance (2). L'exploration fonctionnelle respiratoire avec DLCO peut être utile comme élément de référence chez les sujets ayant des antécédents ou des symptômes respiratoires (analyse comparative en cas d'accident respiratoire secondaire). Le bilan biologique de départ comporte un hémogramme complet avec numération des plaquettes, une détermination des transaminases, de la créatininémie avec calcul de la clairance, réalisation de la sérologie des hépatites B et C et d'un dosage de l'albuminémie. La surveillance rapprochée des patients est fortement recommandée qui est clinique et biologique (49). Le patient doit être parfaitement informé oralement et si possible par écrit des risques potentiels du traitement et notamment de l'effet secondaire respiratoire. Un bilan biologique tous les mois au cours des trois premiers mois, puis toutes les 4 à 12 semaines est conseillé (50).

2.5. EFFETS SECONDAIRES

La fréquence des effets indésirables liés au MTX est élevée, variant de 37,1 à 96 %. Ses effets secondaires sont multiples (cliniques et ou biologiques) et parfois très sévères, imposant une surveillance systématique, étroite, et régulière des patients. Ses effets surviennent en majorité pendant la première année du traitement (51). Les seuls incidents potentiellement graves étant respiratoires ou hématologiques, plus rarement hépatiques. Cette toxicité constitue la première cause d'arrêt du traitement : 10,3 à 31 % des cas. Ces effets secondaires sont détaillés comme suit :

2.5.1. Effets secondaires digestifs

Ce sont les effets secondaires les plus fréquents: 17,8 à 62 % des cas, particulièrement fréquents après administration orale du MTX. Il s'agit de nausées, de vomissements, d'une dyspepsie, d'une stomatite, d'anorexie, parfois de diarrhée ou de douleurs abdominales. Ces troubles nécessitent rarement l'interruption du traitement. On les contrôle en réduisant la dose du MTX ou en passant par voie intramusculaire. L'adjonction préconisée à titre systématique d'acide folique à faible dose, (Speciafoldine® 5 mg) en évitant le jour de la prise, diminue l'apparition de ces troubles (52, 53).

2.5.2. Effets secondaires hépatiques

L'incidence des maladies hépatiques sévères observées chez des patients atteints de PR et traités par MTX reste faible. Le MTX induit essentiellement des cytolyses hépatiques (54) dans 27 à 69 % des cas au cours de la polyarthrite rhumatoïde (55). En outre, la cytolyse disparait généralement à l'arrêt du traitement mais peut prendre plusieurs semaines (56). La supplémentation en folate diminue la fréquence de ces cytolyses. Les études histologiques ont montré une augmentation de la fréquence des fibroses hépatiques habituellement bénignes sous traitement prolongé par MTX. Les lésions histologiques sont des lésions aspécifiques, proches des lésions observées au cours de la stéatohépatite métabolique. La sévérité de ces lésions hépatiques induites par le méthotrexate est évaluée par la classification de Roenigk (57).

L'augmentation des transaminases est fréquente : 12,7 à 48% des cas, mais dose-dépendante. On ne retient son caractère pathologique que si les transaminases sont supérieures à au moins deux fois la limite supérieure de la normale. Une élévation des transaminases est responsable de l'arrêt du traitement dans 5% des cas. Mais malgré l'hépatotoxicité potentielle du MTX, une biopsie hépatique systématique n'est pas conseillée. Plusieurs facteurs sont associés au risque d'hépatotoxicité du méthotrexate, on a :

- les facteurs fortement associés dont la consommation active ou ancienne d'alcool, l'obésité et le diabète, l'insuffisance rénale, l'hépatopathie chronique, la prise quotidienne du méthotrexate.

- les facteurs possiblement associés qui sont : l'antécédent de traitement par l'arsenic, l'hypoalbuminémie, la durée du traitement supérieure à deux ans, la dose cumulative supérieure à 1500 mg, et le psoriasis

2.5.3. Effets secondaires hématologiques

Ils sont observés dans 3 à 5% des cas : il s'agit d'une leucopénie ou d'une thrombocytopénie, plus rarement d'une pancytopénie, d'une insuffisance médullaire qui restent cependant très rares, sous petites doses de méthotrexate (58).Ces accidents hématologiques peuvent survenir à tout moment, y compris dès la première prise de MTX. Mais beaucoup de facteurs prédisposent à cette complication dont l'âge avancé

(plus de 65 ans), l'insuffisance rénale, la dénutrition et l'hypoalbuminémie, la prise d'anti-inflammatoire non stéroïdien associée (59).

2.5.4. Effets secondaires respiratoires

Le methotrexate au cours de la polyarthrite rhumatoïde peut être à l'origine de différentes complications pulmonaires dont la fréquence a été estimée à environ 5% (60, 61, 62, 63) et qui constituent l'effet secondaire le plus sérieux du MTX. Il s'agit en premier lieu d'une pneumopathie interstitielle hypoxémiante observée dans les premières études dans 2,2 à 7,7% des cas. Cette pneumopathie se traduit par une toux sèche, une dyspnée et de la fièvre d'apparition rapide. Le bilan radiographique montre un syndrome interstitiel bilatéral qui est précisé par un scanner thoracique en coupes fines. Il peut s'agir aussi de pneumopathies immunoallergiques, de bronchites ou de pneumopathies à germes banals.

2.5.5. Effets secondaires infectieux

La fréquence des complications infectieuses liées au MTX est augmentée, variant de 4,6 à 11,6%. Les infections virales et notamment les zonas sont particulièrement fréquentes. On observe aussi des infections banales mais également à germes opportunistes comme Pneumocystis, Aspergillus, Cryptococcus ou Nocardia, éventuellement cytomégalovirus. Le MTX peut être à l'origine de pneumopathies aiguës ou subaiguës, dont la nature infectieuse ou immunoallergique peut être difficile à prouver (64).

2.5.6. Effets tératogènes

Le risque de tératogenèse doit être expliqué au patient en âge de procréer (65). Le MTX ne devrait pas être utilisé pendant une période d'au moins 3 mois avant une grossesse planifiée chez l'homme et chez la femme, et aussi pendant la grossesse ou la lactation (2). Une contraception efficace est donc indispensable. Mais il est à signaler que le MTX ne provoque pas de stérilité, une grossesse normale peut survenir 15 jours après l'arrêt du traitement. Enfin chez l'homme, à forte dose, le MTX peut induire une oligospermie mais réversible.

2.5.6. Effets oncogènes

L’incidence des cancers augmente lors des traitements immunosuppresseurs prolongés. Parmi eux, le MTX peut induire des lymphopathies malignes et notamment de lymphomes non hodgkiniens et rarement de néoplasies solides chez les patients atteints de PR (66).

2.5.7. Autres effets secondaires

D’autres effets indésirables ont été rapportés comme le rash cutané, l’alopécie partielle qui régressent généralement à l’arrêt du MTX ou à l’adjonction d’acide folique, des manifestations osseuses à type de fractures, des rares troubles neurosensoriels ou sexuels. Le MTX peut déterminer des manifestations extra-articulaires et notamment une nodulose rhumatoïde dans 5,8 à 11 % des cas ou aggraver une nodulose préexistante (67).

2.6. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Certaines interactions médicamenteuses ont été rapportées chez les patients recevant du MTX. L'association MTX-AINS était classiquement contre-indiquée, cependant des études pharmacocinétiques ont montré qu’il n'y avait pas d'interaction significative entre le MTX à faible dose utilisé dans la PR et différents AINS (68). Il est donc possible d’utiliser un AINS ou un coxib en association au MTX sauf chez les patients aux antécédents d’accidents cardiovasculaires.

L'addition d'acide folique au MTX est utile pour lutter contre certains effets secondaires liés aux propriétés antifoliques de la drogue. Une diminution des paramètres pharmacocinétiques a cependant été notée lors de cette association (69) pouvant faire craindre une diminution d’efficacité d’où la recommandation d’éviter la prise d’acide folique le même jour que la prise du MTX.

PARTIE II : NOTRE ETUDE PROPREMENT DITE

1. MATERIELS ET METHODES

1.1. MATERIELS

1.1.1. Patients

L'étude concernait les patients PR connus, vus dans le service de rhumatologie Befelatanana en hospitalisation et en consultation externe pendant 5ans allant du 1er Juin 2006 au 31 Mai 2011. Sur les 517 patients vus en consultation et en hospitalisation du janvier 2008 au janvier 2009, 6,3% étaient PR.

1.1.2. Critères d'inclusion

Tous patients atteints de PR sous méthotrexate ont été inclus dans notre étude.

1.1.3. Critères d'exclusion

Sont exclus de notre étude, les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde non traités par méthotrexate.

1.1.4. Critères de jugement

Critères de l'ACR/EULAR 2010 et l'ACR 1987. Les critères de classification de l'ACR ont été établies en 1987, cependant ces critères sont inadaptés au diagnostic en pratique courante et surtout au diagnostic des PR débutantes. D'où l'élaboration des nouveaux critères ACR/EULAR 2010, qui ont été effectués par un panel d'experts internationaux.

1.2. METHODES

1.2.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, réalisée dans le service de Rhumatologie du Centre Hospitalier Universitaire Befelatanana pendant 5ans sur les patients PR traités par MTX. Nous avons utilisé les dossiers des patients pour le recueil des données.

1.2.2. Paramètres à étudier

Les paramètres étudiés pour les cas inclus sont :

1.2.2.1. Paramètre démographiques :

Nous avons étudié de façon exhaustive l'âge, le sexe, le niveau socio-économique des patients PR traités par MTX ainsi que la distance de leurs habitats par rapport au centre de suivi.

1.2.2.2. Paramètre diagnostique

Nous entendons par paramètre diagnostique, le délai diagnostique de la PR par rapport à la première consultation du patient.

1.2.2.3. Paramètre thérapeutiques :

- Les bilans pré-thérapeutiques : cliniques, biologiques, radiologiques.
- Les suivis des malades traités : rythme de suivi, durée de suivi, effets secondaires cliniques, effets para cliniques, motifs d'arrêt du suivi.

1.2.3. Analyse statistique

Nous avons utilisé le logiciel EPIDATA 2 pour établir les données statistiques. Il s'agit d'un programme destiné à la saisie et à la documentation de données. EpiData convient au traitement de fichiers de données simples (un seul questionnaire ou une fiche de laboratoire) aussi bien qu'aux données provenant de sources multiples ou interdépendantes. Il crée des fichiers compatibles avec la structure EpiInfo 6, dans un environnement Windows. En complément, il permet une documentation précise.

2. RESULTATS

2.1. Résultats généraux

Durant la période de notre étude, 71 dossiers de polyarthrite rhumatoïde ont été analysés et 34 ont été retenus.

2.2. Paramètres démographiques

2.2.1. Selon le sexe

Nous avons recruté 5 hommes soit 14,71% et 29 femmes soit 85,29% donnant un sex ratio de 0,17.

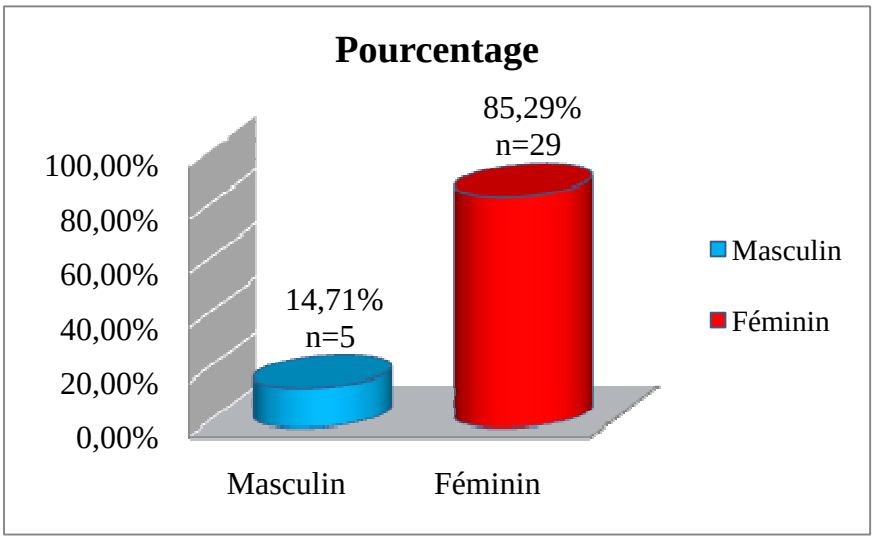


Figure 6: Répartition des malades selon le sexe

2.2.2. Selon l'âge

L'âge moyen de notre échantillon était de 50,38 ans, les âges extrêmes de 20 et 71 ans. La répartition des malades selon les tranches d'âge est donnée par la figure suivante :

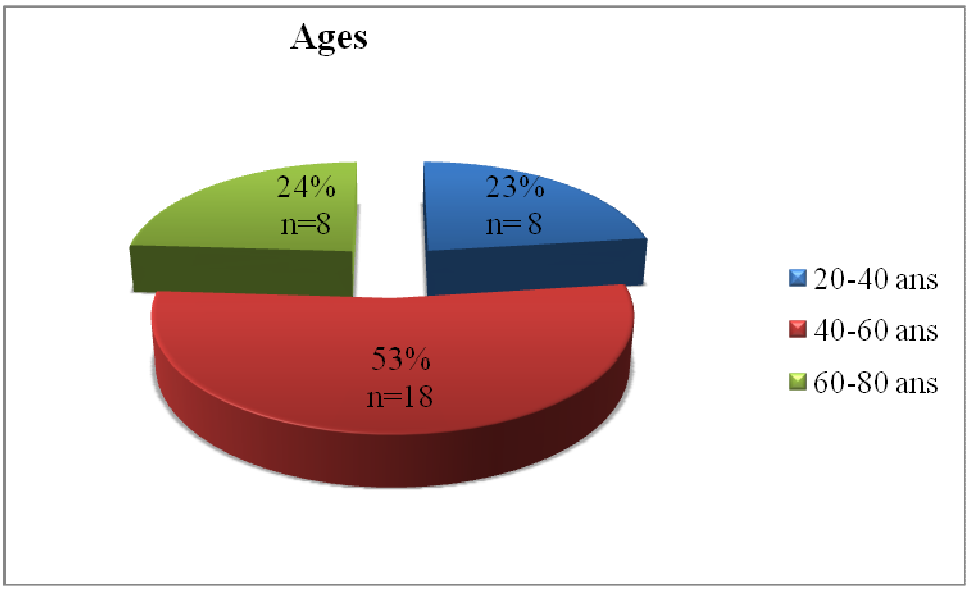


Figure 7: Répartition des malades selon l'âge

2.2.3. Selon le niveau socio-économique

Plus de trois quart des patients appartenaient aux secteurs d'activité secondaire et tertiaire.

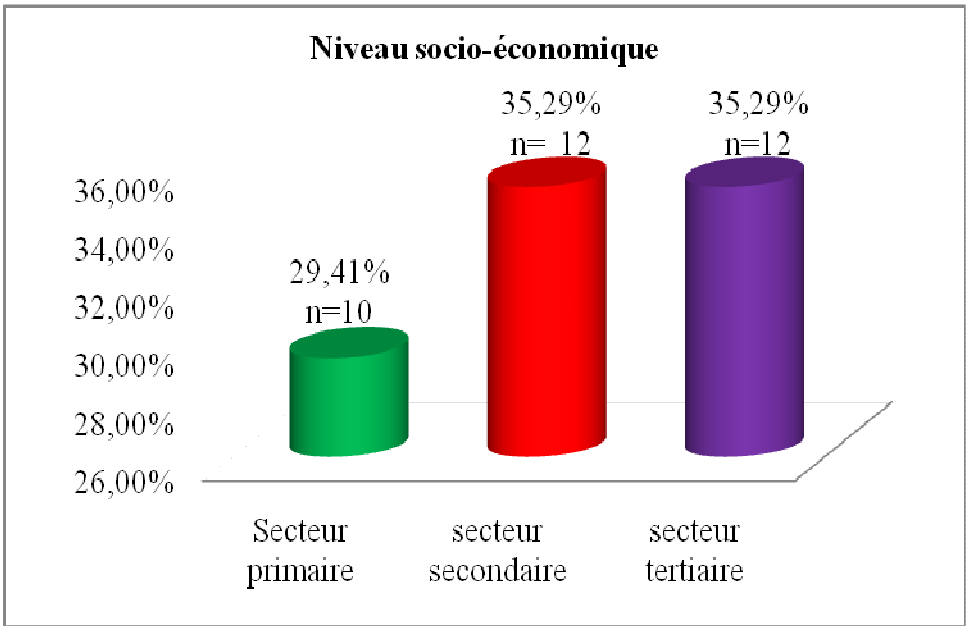


Figure 8: Répartition des malades selon le niveau socio-économique

2.2.4. Selon l'origine des patients par rapport au centre de suivi

La majorité des patients vivaient à moins de 50 Km du centre de suivi.

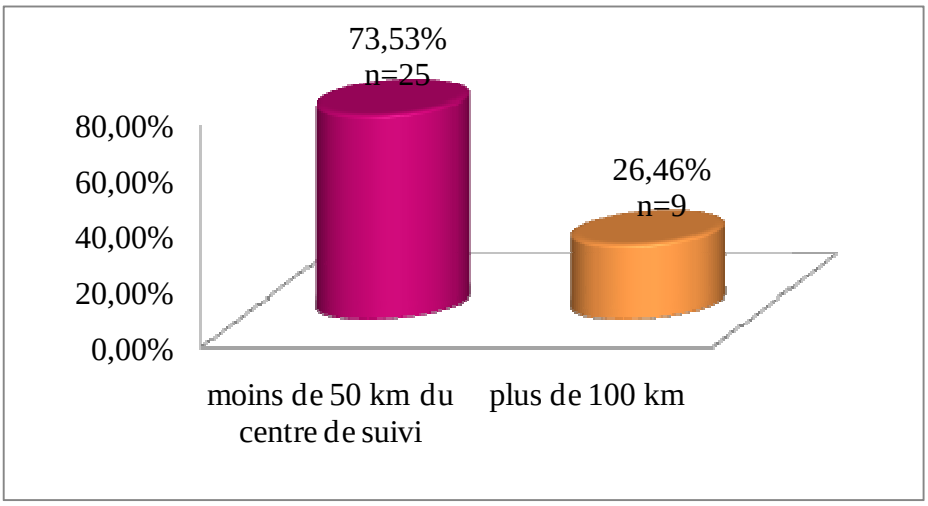


Figure 9: Répartition selon l'origine des patients par rapport au centre de suivi

2.3. Paramètres diagnostiques

2.3.1. Selon le délai diagnostique

Le délai diagnostique moyen par rapport à la première consultation en Rhumatologie est de l'ordre de 5,64 mois avec des extrêmes de 1 mois à 36 mois. Les effectifs des malades répartis selon les intervalles sont donnés par la figure suivante :

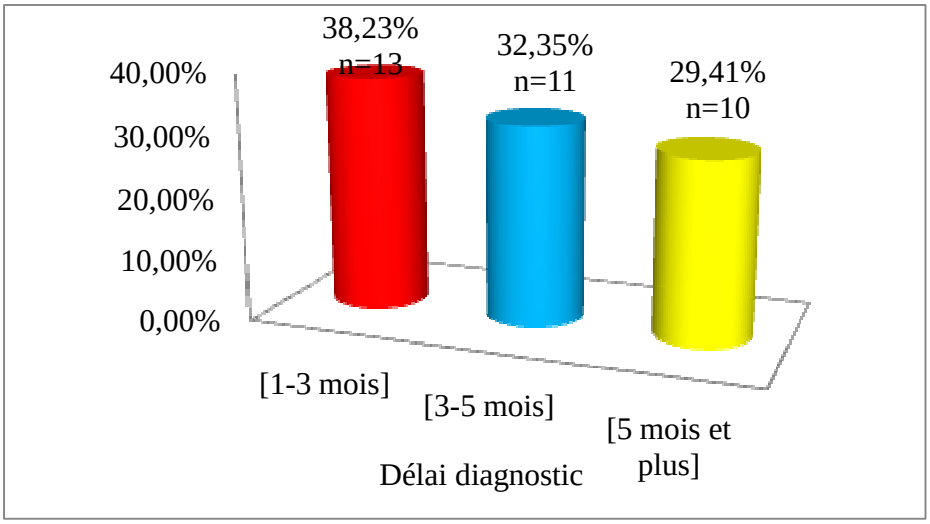


Figure 10: Répartition selon le délai diagnostique

2.4. Paramètres thérapeutiques

2.4.1. Paramètres selon les bilans pré-thérapeutiques

2.4.1.1. Répartition selon les paramètres cliniques

2.4.1.1.1. Selon toxicité tabagique

Parmi les 34 patients, 30 soit 88,23% ne fumaient pas. Seulement 4 patients fumaient et parmi eux, 2 patients soit 5,88% fumaient à 20 paquets-année, 1 patient soit 2,94% à 2 paquet-année et 1 patient à 1 paquet-année.

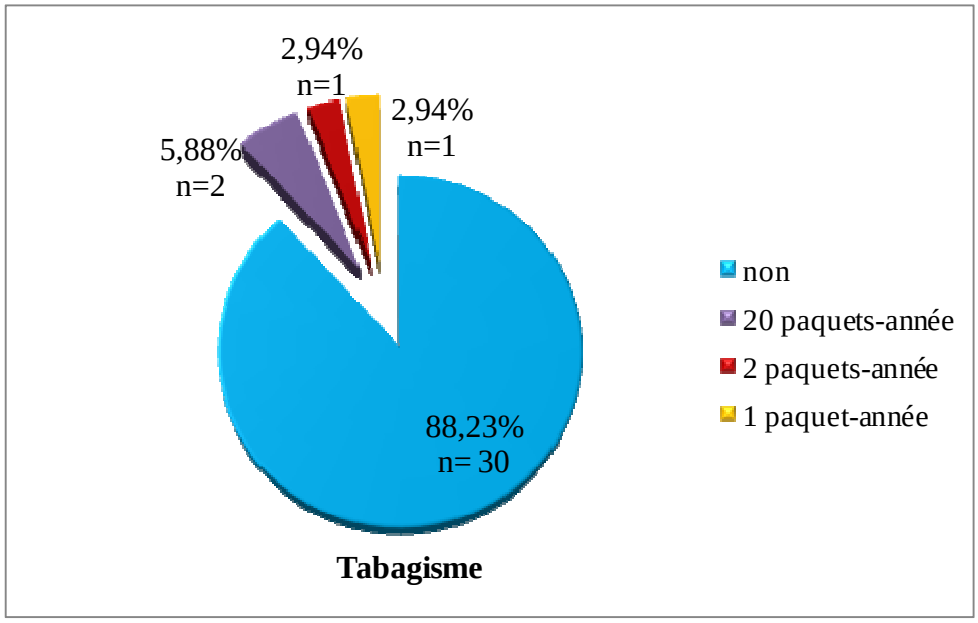


Figure 11: Répartition selon l'intoxication tabagique

2.4.1.1.2. Selon la toxicité éthylique

Dans notre étude, 32 patients soit 94,12% ne consommaient pas d'alcool, 2 seulement soit 5,88% le consommaient à la dose de1g/année. Et ces 2 malades sont de sexe masculin.

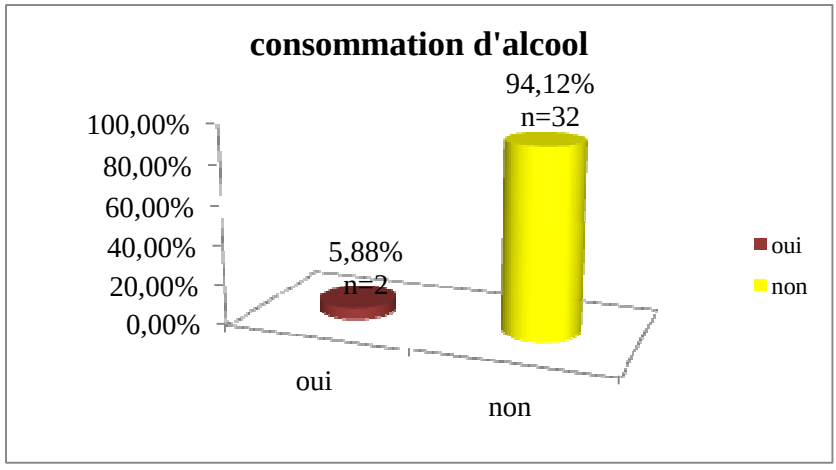


Figure 12: Répartition selon la consommation d'alcool

2.4.1.2. Répartition selon les paramètres paracliniques

2.4.1.2.1. Répartition selon les paramètres biologiques

A.1. Selon le dosage de l'aspartate amino-transférase (ASAT)

Dans notre étude, parmi les 34 patients, 13 soit 38,24% n'ont pas fait le dosage de l'ASAT avant d'entamer le traitement. Les 21 patients restants l'ont fait, et parmi eux, 18 patients soit 52,94% ont eu des résultats normaux. Seulement 3 patients soit 8,82% avaient des valeurs de l'ASAT supérieure ou égale à 2 fois la normale.

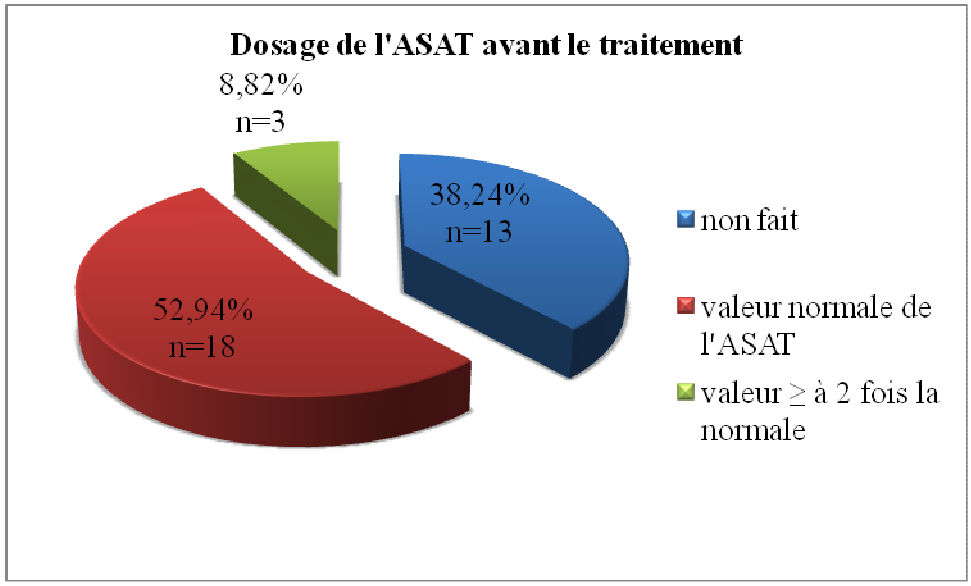


Figure 13: Répartition selon le dosage de l'ASAT avant le traitement

A.2. Selon le dosage de l'Alanine Amino-Transférase (ALAT)

Parmi les 34 patients, 13 soit 38,24% n'ont pas fait le dosage de l'ALAT avant le traitement. 21 patients l'ont fait et 18 parmi eux soit 52,94% ont eu des résultats normaux. Les 3 patients restants soit 8,82% avaient des valeurs supérieure ou égale à 2 fois la normale.

Tableau I: Répartition selon le dosage de l'ALAT avant le traitement

Dosage de l'ALAT		effectifs	pourcentage
non		13	38,24%
oui	Valeurs normales	18	52,94%
	Valeur ≥ 2 fois la normale	3	8,82%

A.3. Selon le dosage de l'albuminémie

Dans notre étude, 32 patients parmi les 34 soit 94,12% n'ont pas fait le dosage de l'albuminémie avant de débuter le traitement. Seulement 2 soit 5,88% l'ont fait.

Tableau II: Répartition selon le dosage de l'albuminémie avant le traitement.

Dosage de l'albuminémie	effectif	Pourcentage
non	32	94,12%
oui	3	5,88%

A.4. Selon le dosage de la créatininémie

Dans notre étude, parmi les 34 patients recensés :

- 16 patients soit 47,05% des cas n'ont pas dosé la créatininémie avant d'administrer le traitement
- 18 patients l'ont dosé, et les valeurs étaient normales chez 17 patients soit 50% des cas avec des valeurs comprises entre 46 à 92 µmol/l, 1 présentait une hypercréatininémie soit 2,94% des cas de valeur chiffrée à 203 µmol/litre.

A.5. Selon le dosage de la glycémie

Dans notre étude, parmi les 34 patients :

- 21 patients soit 61,76% n'ont pas dosé la glycémie avant d'administrer le traitement
- Et parmi les 13 patients qui ont dosé la glycémie, 11 soit 32,35% avaient de glycémie normale, 2 seulement soit 5,88% avaient une hyperglycémie.

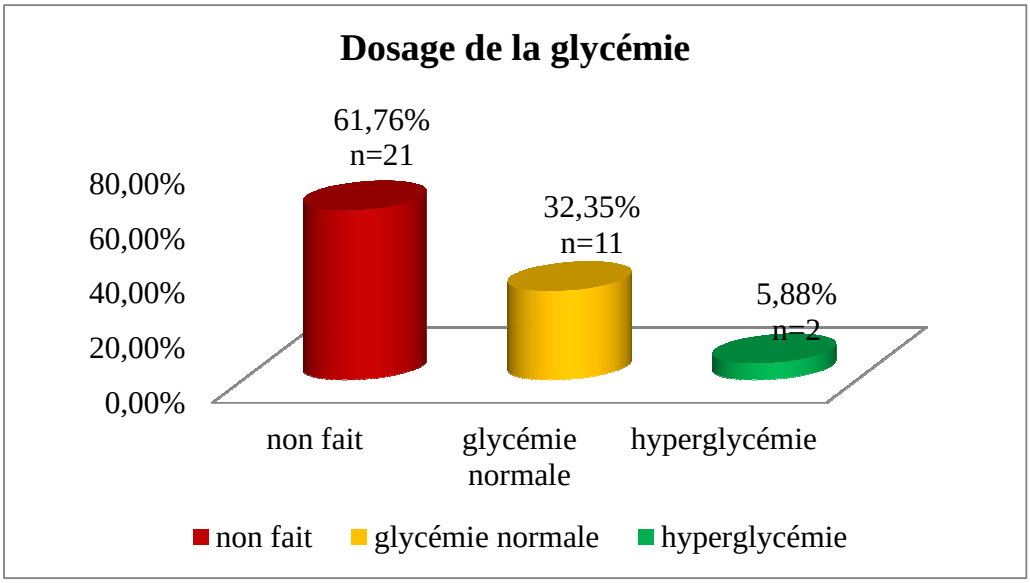


Figure 14: Répartition selon le dosage de la glycémie.

A.6. Selon le taux d'hémoglobine dans le sang

Parmi les 34 patients, 10 patients soit 29,41 % n'ont pas fait le dosage de l'hémoglobinémie avant de commencer le traitement. 24 patients l'ont fait, et parmi eux, 18 soit 52,94 % des cas avaient des valeurs normales. Les 6 patients restants soit 17,65 % avaient des anémies avec un taux d'hémoglobine supérieur à 7 g/dl.

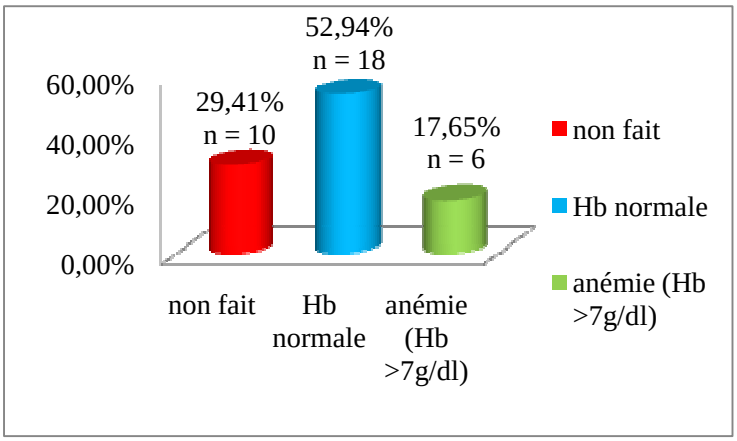


Figure 15: Répartition selon la numération d'hémoglobine sanguine

A.7. Selon la numération sanguines des leucocytes

Dans notre étude, parmi les 34 patients, 10 soit 29,41 % n'ont pas fait la numération des leucocytes avant de commencer le traitement. Les 24 patients restants soit 70,59 % l'ont fait et leurs nombres sont tous normaux.

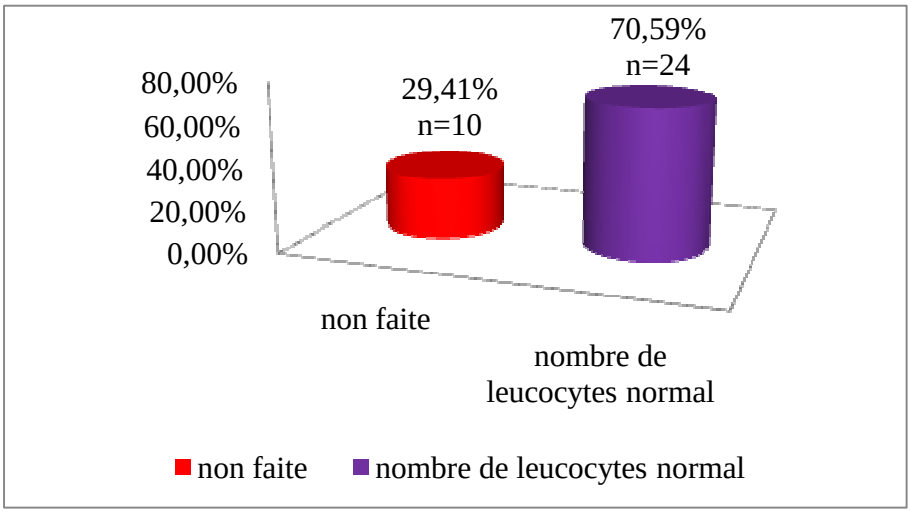


Figure 16: Répartition selon la numération sanguine des leucocytes

A.8. Selon la numération sanguine de plaquette

Parmi les 34 patients recensés, 10 patients soit 29,41 % n'ont pas fait la numération sanguine de plaquette avant de débuter le traitement. Chez les 24 patients soit 70,59%, les numérations étaient faites et les nombres étaient tous normaux.

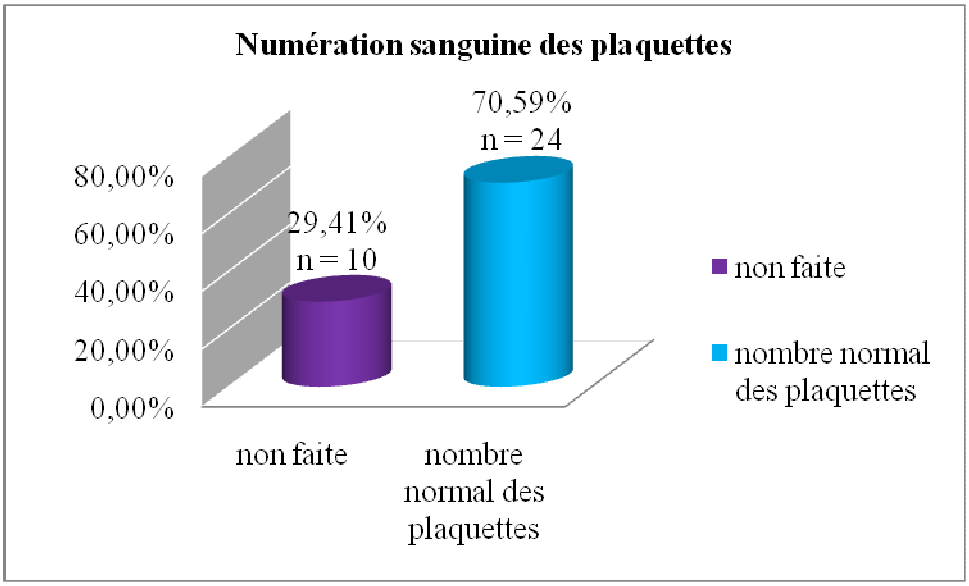


Figure 17: Répartition selon la numération sanguine des plaquettes

A.9. Selon la sérologie de l'hépatite B

Dans notre étude, aucun patient n'a fait la sérologie de l'hépatite B avant d'administrer le traitement.

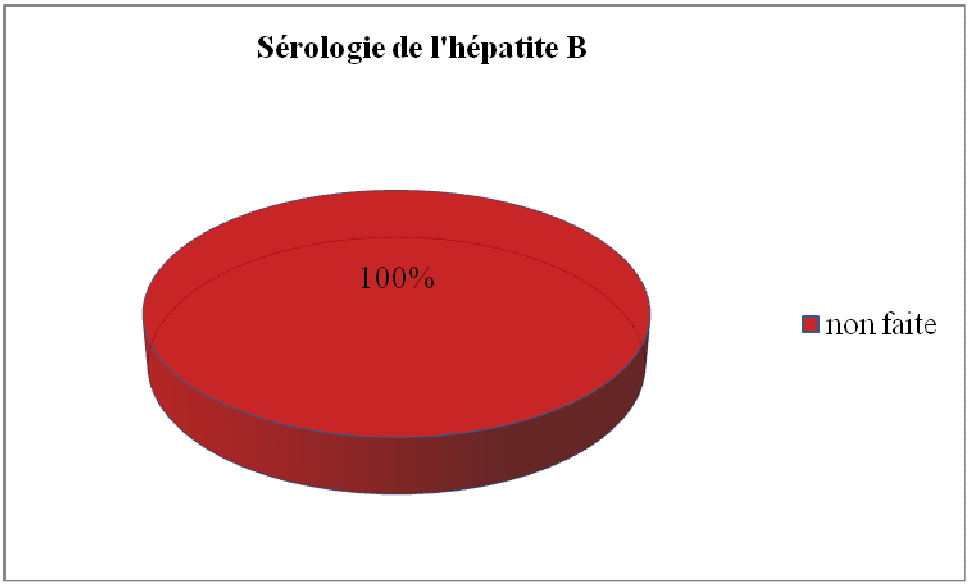


Figure 18: Répartition selon la sérologie de l'hépatite B avant le traitement

A.10. Selon la sérologie de l'hépatite C

Parmi les 34 patients, 33 soit 97,06 % n'ont pas fait la sérologie de l'hépatite C avant de commencer le traitement. 1 seul patient soit 2,94 % l'a fait et sa sérologie était négative.

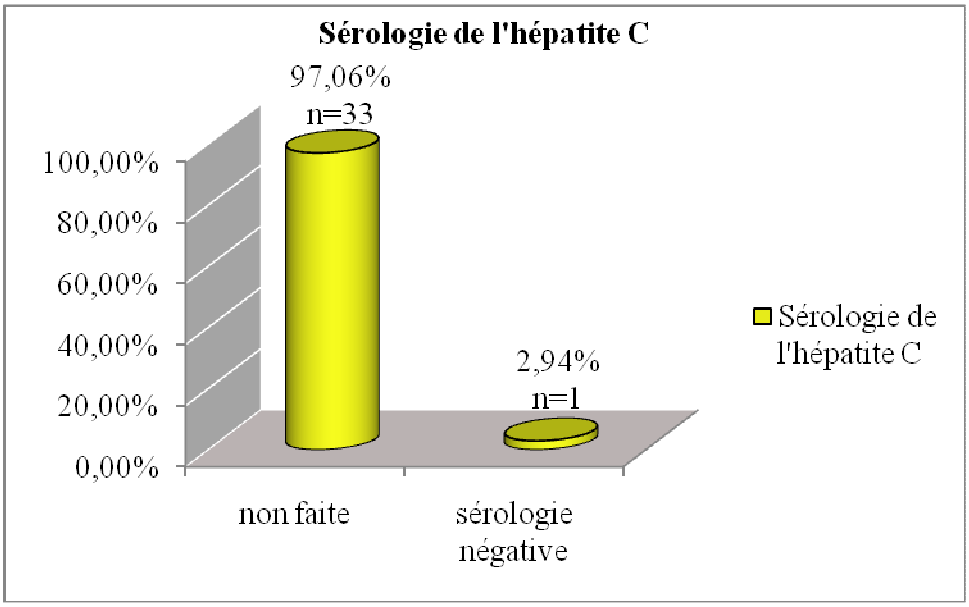


Figure 19: Répartition selon la sérologie de l'hépatite C avant le traitement

2.4.1.2.2. Répartition selon les paramètres radiographiques

Parmi les 34 patients, 24 soit 70,59 % n'ont pas fait la radiographie pulmonaire avant de débuter le traitement. 10 patients soit 29,41 % l'ont bénéficié et les clichés étaient normaux.

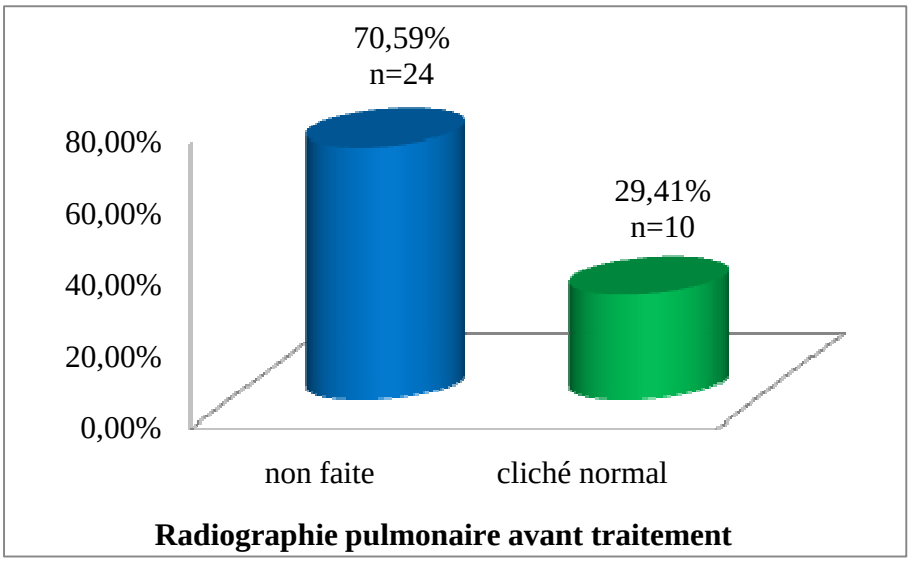


Figure 20: Répartition selon la radiographie pulmonaire avant le traitement

2.4.2. Paramètres selon le traitement proprement dit

2.4.2.1. Traitement par MTX

2.4.2.1.1. Selon la durée de prise de MTX

La durée moyenne du traitement par MTX est de 13,29 mois avec des extrêmes de 3 à 96 mois. Parmi ces patients, 2,94% n'a pas été suivi, 17,64% ont été suivi pendant 1mois, 50% pendant 3mois, 14,70% pendant 6 mois, 2,94% pendant 9 mois, 2,94% pendant 18 mois, 2,94% pendant 24 mois et 2,94% pendant 27 mois.

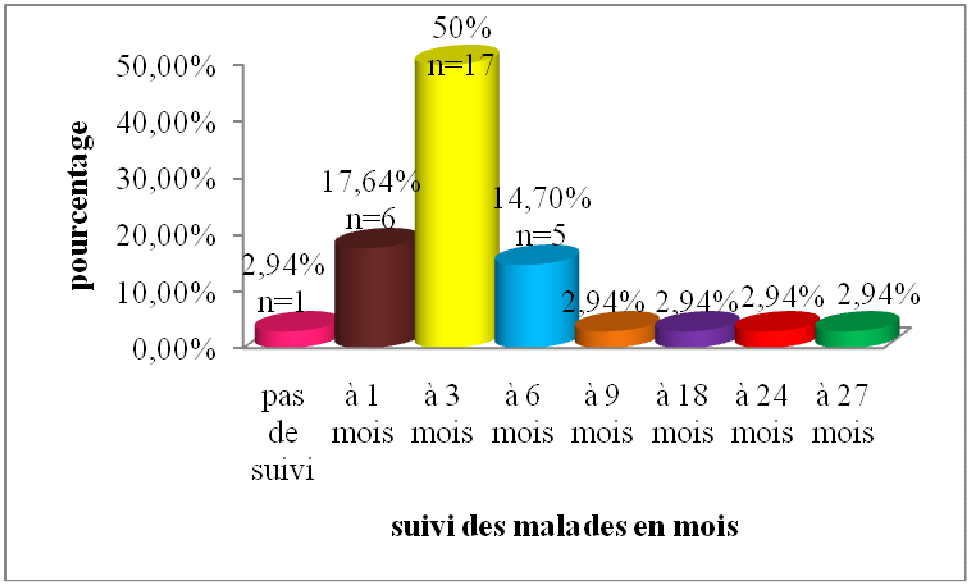


Figure 21: Répartition selon la durée de prise du MTX

2.4.2.1.2. Selon la dose du MTX

La dose moyenne du MTX est de 10,74 mg. Sa dose minimale est de 5 mg et celle du maximale de 20 mg.

- Parmi les 9 patients prenant le MTX dans l'intervalle de dose de 5 et 10 mg, 6 soit 66,66% des cas le prenaient avec la dose de 7,5 mg.

- Parmi les 16 patients prenant le MTX dans l'intervalle de dose de 10 et 15 mg, 13 soit 81,25% des cas le prenaient avec la dose de 10 mg.

- Parmi les 9 patients prenant le MTX dans l'intervalle de dose 15 et 20 mg, 8 soit 88,88% des cas le prenaient avec la dose de 15 mg.

Ci-après la figure représentant les pourcentages et les effectifs des malades, selon les intervalles de dose du MTX.

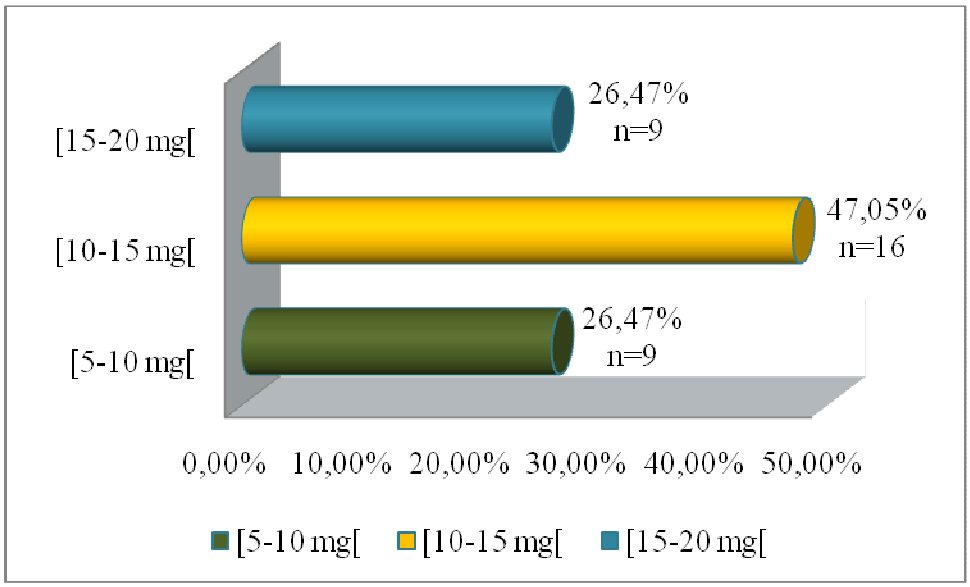


Figure 6: Répartition selon la dose du MTX prise

2.4.2.2. Traitements associés

2.4.2.2.1. Selon la prise de Speciafoldine

Dans notre étude, parmi les 34 patients, 24 soit 70,59% ne prenaient pas de Speciafoldine et les 10 patients restants soit 29,41% le prenaient avec une dose de 5mg.

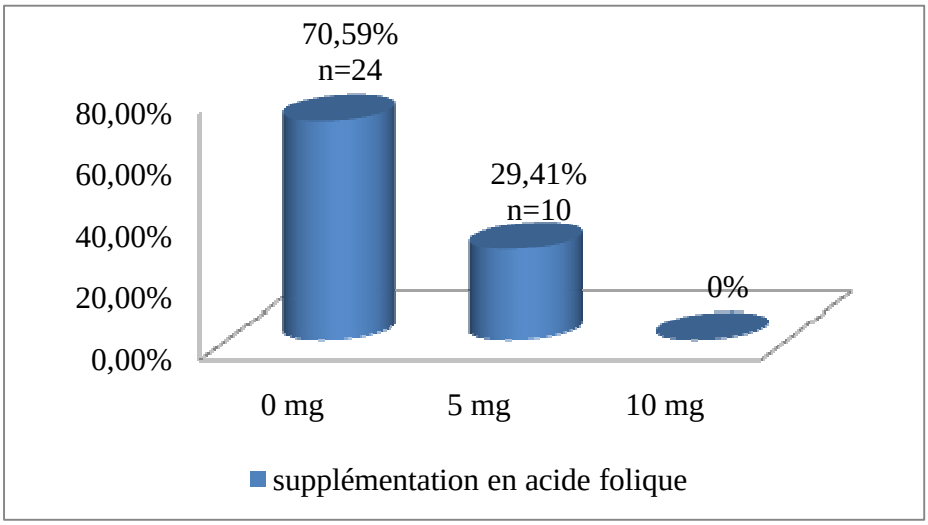


Figure 23: Répartition selon la supplémentation en acide folique

2.4.2.2.2. Selon la prise de corticoïde

Dans notre étude, tous les patients prenaient de corticoïde. Et parmi eux, 20 patients soit 58,82 % prenaient le corticoïde seulement au début du traitement, et 14 patients prenaient le corticoïde au long cours.

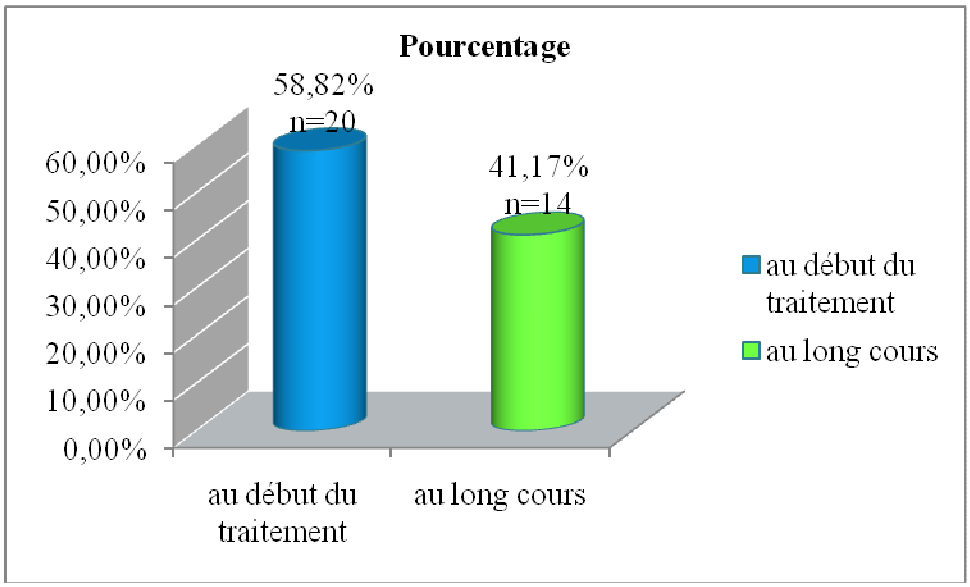


Figure 24: Répartition selon le mode de prise de corticoïde

2.5. Paramètres selon la surveillance

2.5.1. Suivis à 1 mois

2.5.1.1. Suivis cliniques

2.5.1.1.1. Selon l'existence d'effet secondaire digestif

Parmi les 34 patients, aucun ne souffrait d'effet secondaire digestif à 1 mois de traitement.

2.5.1.1.2. Selon l'existence d'effet secondaire cutané

Dans notre étude, parmi les 34 patients recensés, aucun ne présentait de manifestation cutanée après 1 mois de traitement.

2.5.1.1.3. Selon l'existence d'effet secondaire pulmonaire

Dans notre étude, aucun patient ne présentait d'effet secondaire pulmonaire après 1 mois de traitement.

2.5.1.1.4. Selon l'existence d'effet secondaire hépatique

Dans notre étude, aucun effet secondaire hépatique n'est trouvé chez les 34 patients après 1 mois de traitement.

2.5.1.1.5. Selon l'existence d'effet secondaire génital

Parmi les 34 patients recensés, aucun ne présentait d'effet secondaire génital après 1 mois de traitement.

2.5.1.1.6. Selon l'existence d'effet secondaire oncogène

Dans notre étude, aucune manifestation oncogène n'est trouvée chez les 34 patients recensés, après 1 mois de traitement.

2.5.1.2. Suivis paracliniques

2.5.1.2.1. Selon la numération de l'hémoglobine sanguine

Parmi les 34 patients, 20 soit 58,82 % n'ont pas fait la numération de l'hémoglobine sanguine. Les 14 patients restants l'ont fait, et parmi eux, 11 patients soit 32,35 % avaient un taux d'hémoglobine normal. Puis 3 patients soit 8,82% présentaient une anémie.

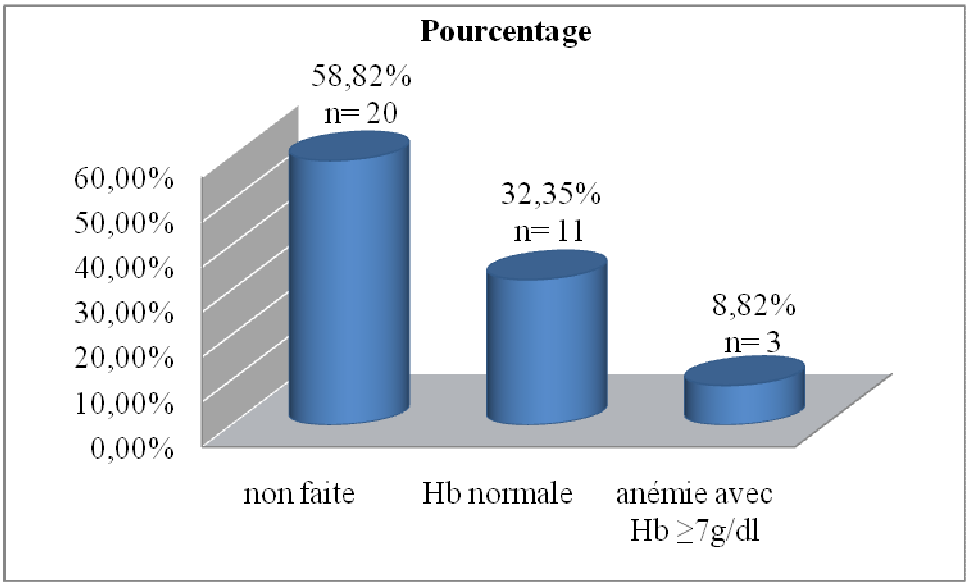


Figure 25: Répartition selon la numération de l'hémoglobine sanguine

2.5.1.2.2. Selon la numération des leucocytes

Dans notre étude, parmi les 34 patients, 20 soit 52,82% n'ont pas fait la numération sanguine des leucocytes. 14 patients seulement l'ont fait, et chez 13 patients, les nombres sont normaux. 1 seul patient soit 2,94% présentait une leucopénie.

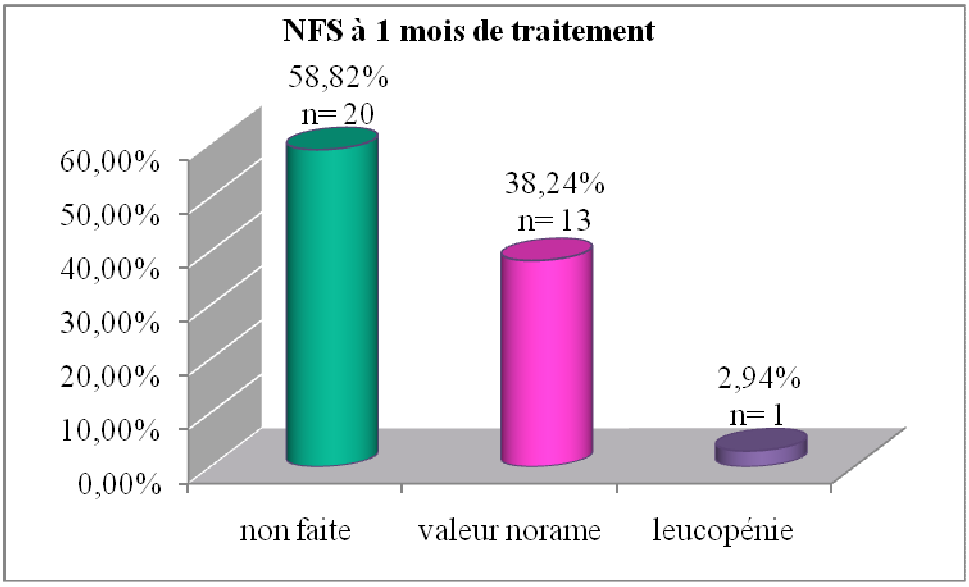


Figure 26: Répartition selon la numération sanguine des leucocytes

2.5.1.2.3. Selon la numération sanguine des plaquettes

Dans notre étude, parmi les 34 patients, 20 soit 58,82% n'ont pas fait la numération des plaquettes après 1 mois de traitement. 14 patients l'ont fait, et chez 13 patients soit 38,24%, le nombre de plaquette était normal. 1 seul patient soit 2,94% avait une thrombopénie.

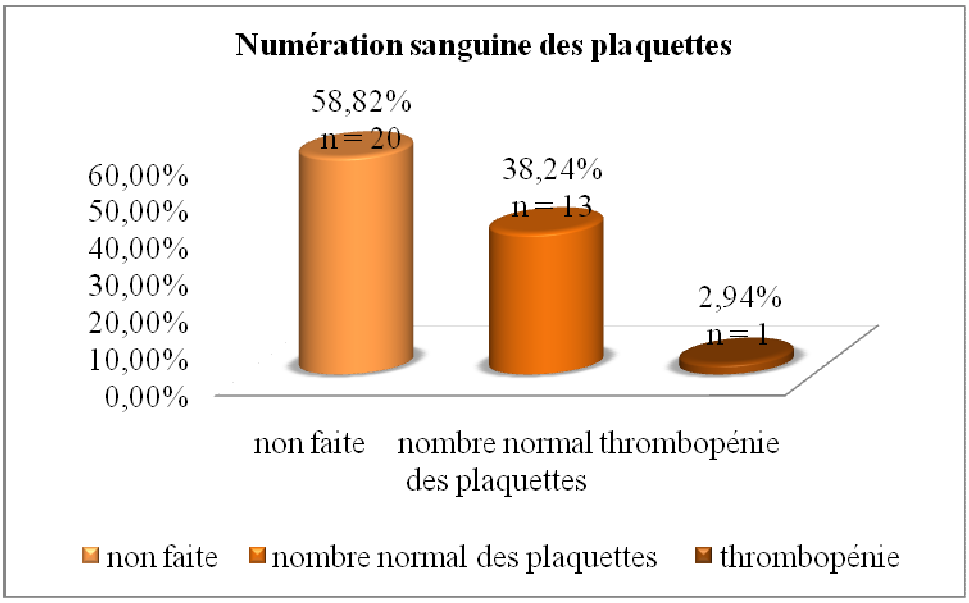


Figure 27: Répartition selon la numération sanguine des plaquettes

2.5.1.2.4. Selon le dosage de la créatininémie

La plupart des patients n'a pas fait le dosage de la créatininémie après 1mois de traitement. Ainsi, 31 patients soit 91,18% parmi les 34 recensés n'ont pas fait ce dosage. Seulement 3 patients soit 8,82% l'ont dosé, parmi eux, 2 patients avaient des valeurs normales et 1 patient d'une hypercréatininémie.

2.5.1.2.5. Selon le dosage de l'Aspartate Amino-transférase (ASAT)

Dans notre étude, 25 patients soit 73,53% n'ont pas dosé l'ASAT après 1 mois de traitement. Seulement 9 patients l'ont fait, et chez 7 patients soit 20,59% les valeurs étaient normales. 2 patients soit 5,88% avaient des valeurs comprises entre 2 à 5 fois de la valeur normale.

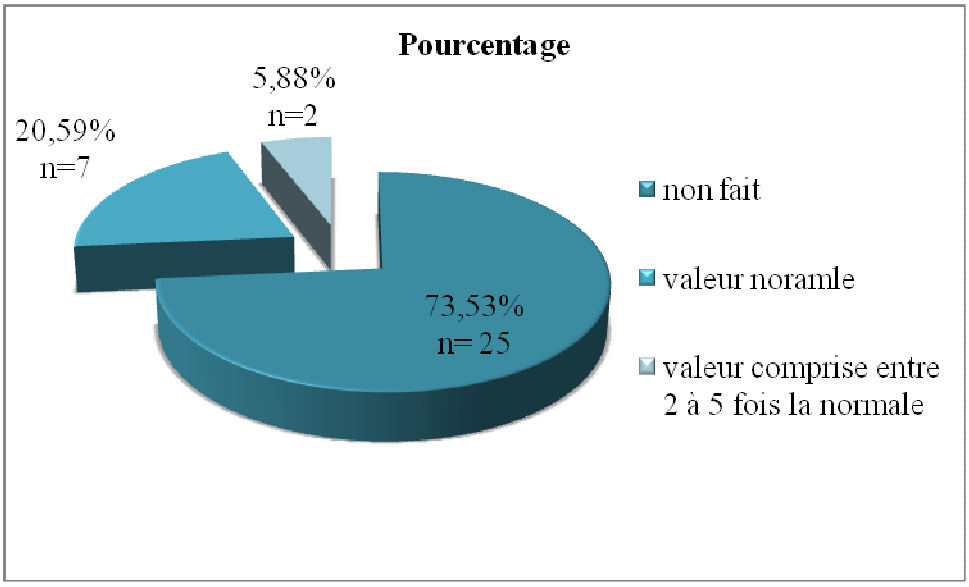


Figure 28: Répartition selon le dosage de l'ASAT après 1 mois de traitement

2.5.1.2.6. Selon le dosage de l'Alanine Amino-transférase (ALAT)

Parmi les 34 patients, 25 soit 73,53% n'ont pas dosé l'ALAT après 1 mois de traitement. Seulement 9 patients l'ont fait, et chez 7 patients soit 20,59% les valeurs étaient normales. 2 patients soit 5,88% avaient des valeurs comprises entre 2 à 5 fois de la valeur normale.

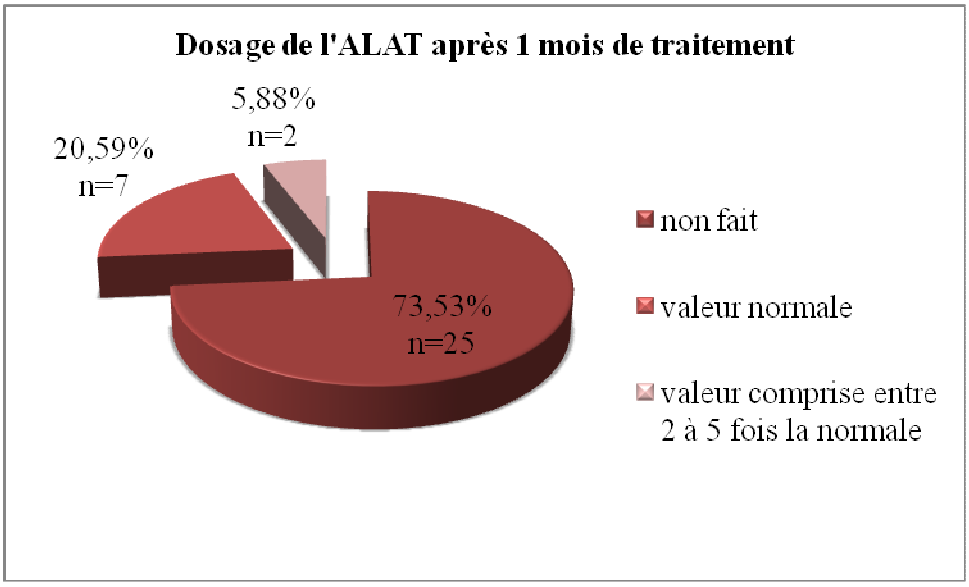


Figure 29: Répartition selon le dosage de l'ALAT après 1 mois de traitement

2.5.2. Suivis à 3 mois

2.5.2.1. Suivis cliniques

Dans notre étude, 3 patients soit 8,82% des cas avaient présenté des effets secondaires tels que nausées, diarrhées et dyspnée.

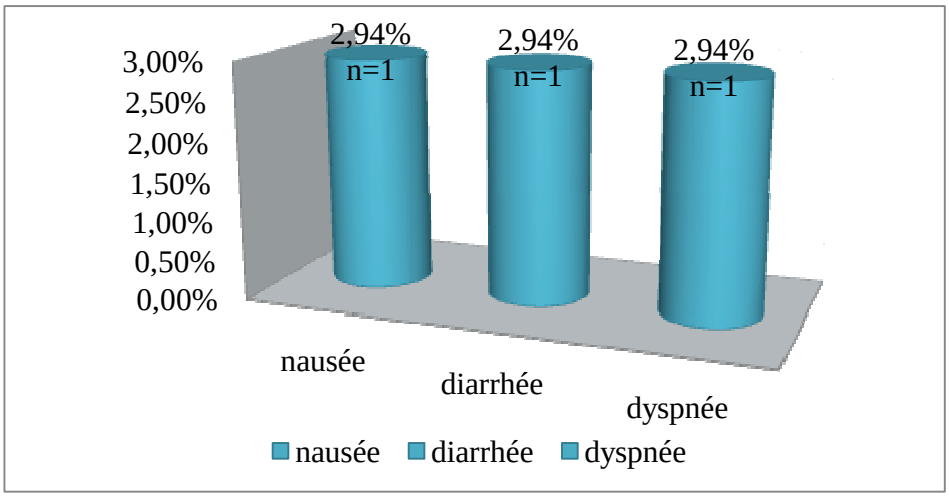


Figure 30: Répartition selon l'apparition des effets secondaires cliniques après 3 mois de traitement

2.5.2.2. Suivis paracliniques

2.5.2.2.1. Selon le dosage de l'hémoglobine sanguine

Plus de la moitié des patients ont dosé l'hémoglobine sanguine après trois mois de traitement. Et la plupart d'entre eux avait des valeurs normales.

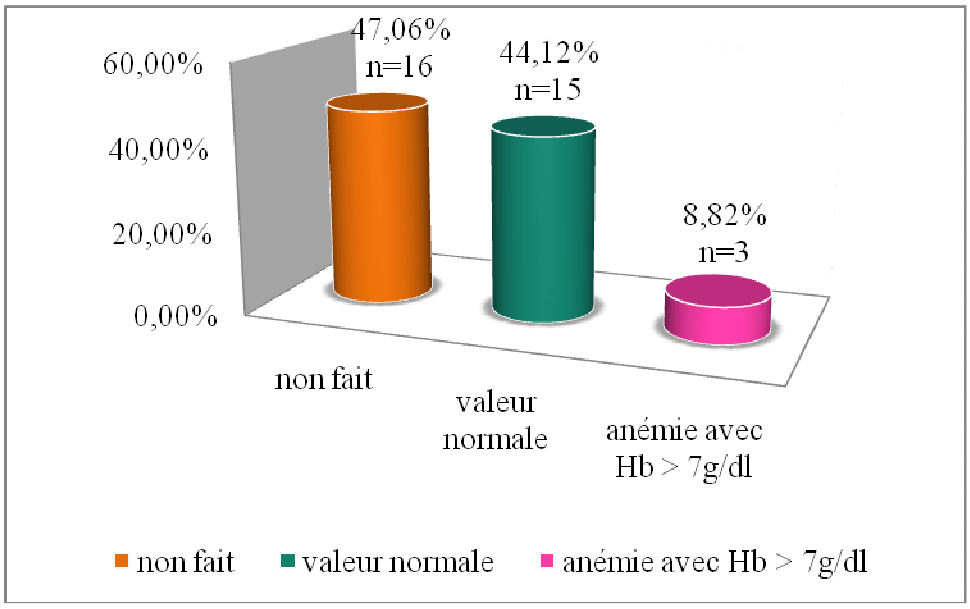


Figure 31: Répartition selon le dosage de l'hémoglobinémie

2.5.2.2.2. Selon la numération sanguine des leucocytes

Dans notre étude, 16 patients soit 47,06% des cas parmi les 34 n'ont pas fait la numération sanguine des leucocytes après trois mois de traitement. Et chez 17 patients soit 50% des cas parmi les 18 qui l'ont fait, les valeurs normales. Une leucopénie est trouvée chez un seul patient soit 2,94% des cas.

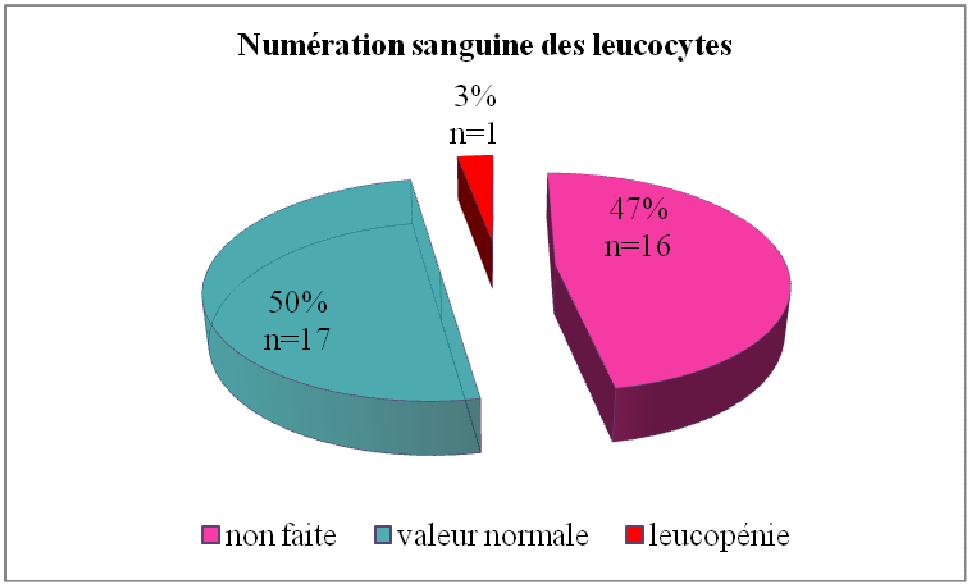


Figure 32: Répartition selon la numération des leucocytes

2.5.2.2.3. Selon la numération sanguine des plaquettes

Dans notre étude, la majorité des patients ont fait la numération des plaquettes après trois mois de traitement. Et la plupart de ces patients avaient des valeurs normales.

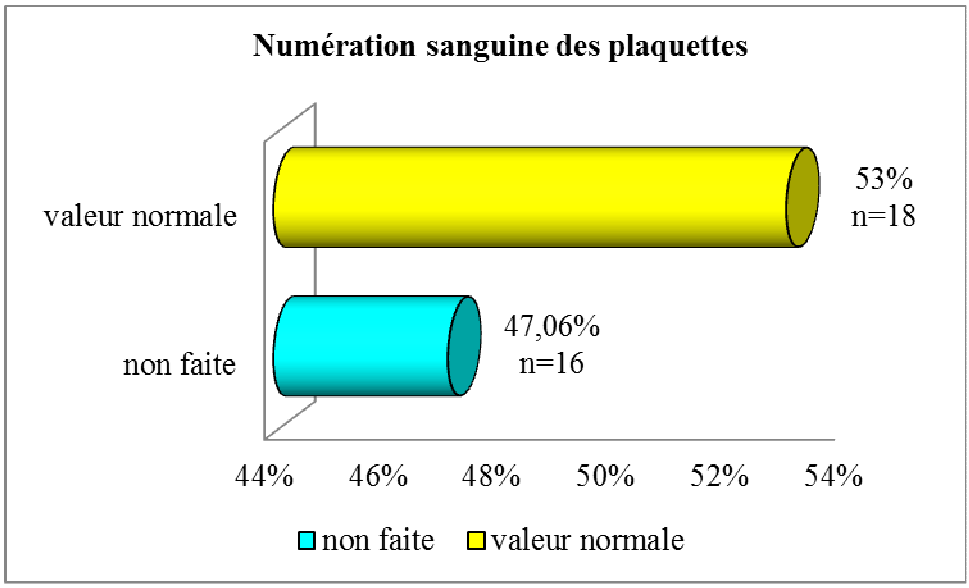


Figure 33: Répartition selon la numération des plaquettes

2.5.2.2.4. Selon le dosage de la créatininémie

Vingt patients n'ont pas fait le dosage de la créatininémie après 3 mois de traitement soit 58,82%, 3 patients présentaient de l'hypercréatininémie soit 8,82% des cas avec des valeurs comme suit : 1 patient avait 199,8 µmol/l, 1 patient 141 µmol/let 1 patient 128 µmol/l. Les restes avaient des valeurs normales.

2.5.2.2.5. Selon le dosage de l'aspartate amino-transférase (ASAT)

Dans notre étude, la moitié des patients n'a pas fait le dosage de l'ASAT après trois mois de traitement.

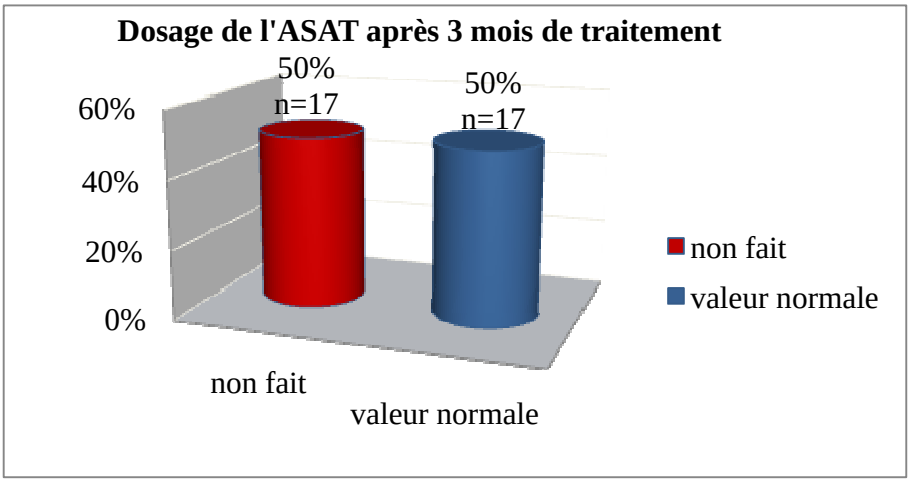


Figure 34: Répartition selon le dosage de l'ASAT après 3 mois de traitement

2.5.2.2.6. Selon le dosage de l'Alanine Amino-transférase

Dans notre étude, la moitié des patients n'a pas fait le dosage de l'ASAT après trois mois de traitement.

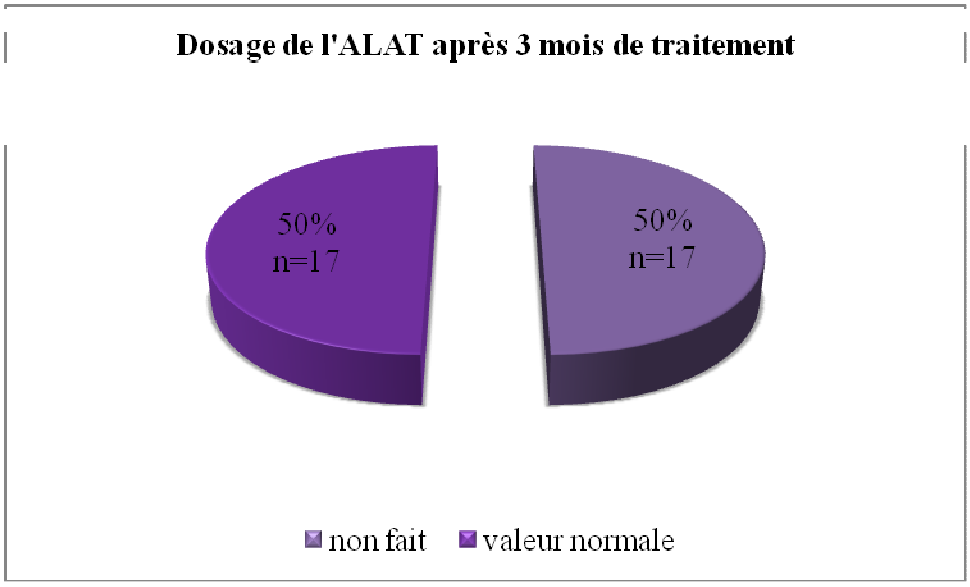


Figure 35: Répartition selon le dosage de l'ALAT après 3 mois de traitement

2.5.3. Suivi à partir de 3mois :

Les patients ont été suivi tous les 3mois, certains d'entre eux ne présentaient d'effets secondaires qu'après 3 mois.

2.5.3.1. Effets secondaires cliniques

Un patient (2,94%) avait présenté de dyspnée associée à des toux sèches et de râles crépitants au niveau des bases pulmonaires, au 6è mois de traitement, un patient de nausée au 9 ème et au 84 ème mois.

2.5.3.2. Effets secondaires paracliniques

Un patient (2,94%) présentait une hypercréatininémie à 141µmol/l après 6 mois de traitement.

Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

Presque tous les patients inclus dans notre étude n'ont pas fait la radiographie pulmonaire après 6 mois de traitement, ils représentent 94,12% des cas, un patient présentait un syndrome interstitiel (2,94%).

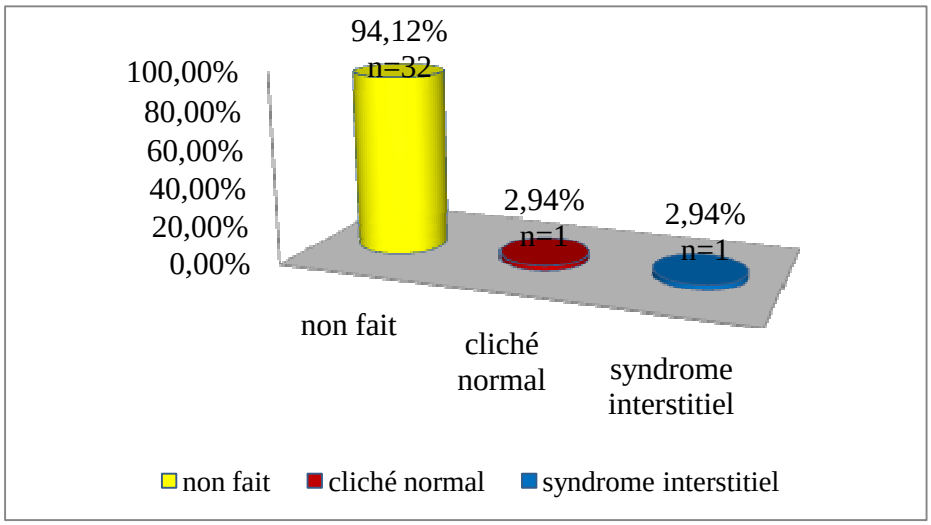


Figure 36: Répartition selon le suivi radiologique

Et après 15 mois, un autre patient présentait une anémie à 9 g/dl.

Au 27è mois de traitement, un patient présentait à la fois de thrombopénie et de cytolyse.

PARTIE III : DISCUSSION ET SUGGESTIONS

1. DISCUSSION

Nous avons colligé trente-quatre cas de PR traités par Methotrexate durant les 5 ans. Notre discussion sera axée sur la méthodologie et les résultats. Nous terminons ce paragraphe par des suggestions pour améliorer la prise en charge.

1.1. Sur la méthodologie

Notre étude a été réalisée dans un seul centre de suivi. Elle ne permet pas une conclusion significative car l'échantillon était petit.

Par contre notre étude donne une aperçue globale de la manipulation du methotrexate chez les PR dans notre service, une étude plus large est nécessaire.

1.2. Sur les résultats

1.2.1. Résultats généraux

Trente-quatre patients atteints de polyarthrite rhumatoïde soit 47,88% des cas étaient traités par methotrexate parmi les 71 analysés. Bileckot R (70) n'avait retrouvé que 7% de cas de polyarthrites rhumatoïdes traitées par methotrexate dans une étude rétrospective sur 3 ans, parmi les 36 cas recrutés. Ce pourcentage est beaucoup moins élevé que celle trouvée dans notre étude.

Cette différence s'explique par les critères de classification. Nous avons utilisé les critères ACR/EULAR alors que Bileckot utilisait ceux de l'ACR 1987.

1.2.2. Paramètres démographiques

1.2.2.1. Selon le sexe

Une prédominance féminine a été constatée dans notre étude avec 29 femmes contre 5 hommes, donnant un sex ratio de 0,1. Rakotonirainy avait retrouvé un sex ratio de 0,4 à Madagascar (6). Et en France, cette proportion était de 4 femmes pour 1 homme. Ainsi, tous les autres auteurs ont décrit cette prédilection féminine (71,72).

Cette prédominance féminine pourrait s'expliquer par l'exposition des femmes aux facteurs hormonaux comme la grossesse (8), l'allaitement (9).

1.2.2.2. Selon l'âge

La population de notre étude est composée de sujets adultes d'âge moyen de 50,38 ans. Leardini G. (73) retrouvait un âge moyen de 55,3 ans sur une étude de 1 an en Italie, un peu plus proche de celui notre étude. Sany J. (74) avait constaté dans une étude transversale de 1 mois portant sur 1629 polyarthrites rhumatoïdes, suivis en milieu libéral un âge moyen de 57 ans, en France. Carmona L (75) en Espagne, avait retrouvé un âge moyen de 61 ans dans leurs études sur 1 an, qui est beaucoup plus élevé que celui de notre étude.

Tableau III : Tableau comparant l'âge moyen des patients selon les auteurs

Etudes	Age moyen
Notre étude	50,38 ans
Leardini G	55,3 ans
Sany J	56,7 ans
Carmona L	61 ans

1.2.2.3. Selon le niveau socio-économique

Le statut professionnel de notre population d'étude était très variable. Ainsi plus de trois quart appartenaient aux secteurs d'activité secondaire et tertiaire. Cette variation des statuts professionnels des patients était décrite par J Cabonnell (76) dans son étude sur l'épidémiologie de la PR en Espagne. Ainsi, le pourcentage des patients ayant un haut niveau socio-économique était de 7%, celui du moyen de 77%, et celui du bas de 16%.

La majorité des patients vivaient à moins de 50 Km du centre de suivi.

1.2.3. Paramètres diagnostiques

1.2.3.1. Délai diagnostique

Le délai diagnostique moyen de la maladie par rapport à la première consultation en Rhumatologie est de l'ordre de 5,64 mois avec des extrêmes de 1 mois à 36 mois. En France, une étude transversale a été réalisée par Sany J. (74) concernant l'épidémiologie descriptive sur 1629 polyarthrites rhumatoïdes et ils ont constaté que 75% des cas ont été diagnostiqué en 6 mois.

De ce délai diagnostique dépend la prise en charge précoce de la maladie, qui conditionne une rémission et une évolution à long terme. D'ailleurs, il a été établi qu'un délai diagnostique de 8 à 9 mois a un impact significatif sur l'évolution à long terme de la maladie, et l'idéal est de 3 mois (77).

1.2.4. Paramètres thérapeutiques

1.2.4.1. Bilans pré-thérapeutiques

1.2.4.1.1. Paramètres cliniques

A. Intoxication tabagique

Dans notre échantillon, 4 patients fumaient soit 11,76% des cas, et ils sont tous de sexe masculin. Quant à Sany J (78), il retrouvait dans une étude descriptive un tabagisme chez 321 (29%) des 1109 patients atteints de PR en France.

Le tabac, par les nicotines qu'il contient, constitue un facteur de risque important pour le développement des maladies inflammatoires chroniques surtout la PR (3). A part la toxicité pulmonaire induite par le tabagisme en association avec le traitement par MTX, il constitue aussi un facteur de risque cardiovasculaire majeur pouvant ainsi engendrer de toxicité cardiovasculaire. D'où l'importance de son sevrage au cours du traitement, comme ce qu'il était fait chez nos patients.

B. Intoxication éthylique

Dans notre étude, 2 patients soit 5,88% consommaient de l'alcool à la dose de1g/année. Et un patient est à la fois éthylique et tabagique. Mais ces patients ne présentaient pas de cytolyse avant et au cours du traitement malgré l'existence de ces facteurs de risques de toxicité chez eux. Cependant, avant l'administration du MTX, nous avons leurs donné un conseil de sevrage.

L'alcool est le principal facteur associé à la toxicité hépatique au cours du traitement par Méthotrexate (57). Le risque de cytolyse est accru même chez les malades qui ne consomment qu'un seul verre par jour. Ainsi, la prévalence de la fibrose hépatique chez les malades ne consommant pas d'alcool est très faible (79). Mais cette risque de toxicité hépatique saurait diminué d'après Whittle S.L. (80) en cas de supplémentation en acide folique, même si le sevrage éthylique n'a pas été réalisé.

1.2.4.1.2. Paramètres para cliniques

Les explorations recommandées avant la mise en route du traitement par MTX sont détaillés comme suit : L'hémogramme sanguin, le dosage de l'albuminémie, le dosage des transaminasémies (ASAT/ALAT), le dosage de la créatininémie, la radiographie thoracique

Dès fois, on peut être amené à demander d'autres bilans comme la glycémie à jeun, les sérologies des hépatites B et C puis celle du VIH, enfin le profil lipidique et le test de grossesse.

A. Bilans biologiques

A.1. Dosage de la transaminasémie

Dans notre étude, 21 patients (61,76%) bénéficiaient d'un dosage de transaminasémie. Parmi ces patients qui ont fait cette évaluation, 3 patients soit 8,82% des cas présentaient de cytolyse avec des valeurs supérieures ou égales à 2 fois la normale. Mais cette cytolyse n'influençait pas sur l'instauration du traitement. Selon la recommandation de l'HAS, le dosage des ASAT/ALAT est recommandé avant et durant le traitement par MTX. Ainsi, une cytolyse supérieure ou égale à trois fois la normale contre indique le MTX. Une valeur inférieure ou égale à 2 fois par rapport à la normale

nécessitait une adaptation posologique du MTX (48, 81). D'autre étude mentionnait que la présence de cytolyse ou chez les consommateurs excessifs d'alcool, une éventuelle fibrose hépatique doit être recherchée avant la mise en route du traitement qui est dépistée par le fibroscan ou la ponction-biopsie hépatique (82).

Mais même si tels facteurs de risques ont été trouvés dans notre échantillon, la ponction biopsie hépatique et le fibroscan n'étaient pas demandé à cause du niveau socio-économique bas des malades. Par contre nous avons initié le traitement à 10mg/semaine associée à une corticothérapie.

A.2. Dosage de la créatininémie

Dix-huit patients (52,94%) ont effectué le dosage de la créatininémie dans notre étude avant la mise en route du traitement. Et 1 parmi eux (2,94%) présentait une hypercréatininémie avec une valeur chiffrée à 203 µmol/l. Ce dosage de la créatininémie est un bilan recommandé avant la mise en route du traitement pour connaître la fonction rénale des patients (83). Ainsi, les patients présentant une fonction rénale diminuée sont à risque accru de développer une insuffisance rénale au cours du traitement par MTX, étant ainsi placé à haute risque de toxicité (84). Un ajustement de la posologie est nécessaire.

Chez le patient qui a présenté une hypercréatininémie dans notre étude, le traitement a été instauré mais à dose adaptée.

A.3. Numération formule sanguine et plaquettes

Vingt-quatre patients (70,58 %) ont fait la numération formule sanguine avant de commencer le traitement parmi les 34 recensés dans notre étude. Et 6 parmi eux (17,65 %) avaient des anémies avec hémoglobinémie supérieure à 7 g/dl. Aucun patient ne présentait ni de leucopénie ni de thrombopénie. Le bilan pré-thérapeutique doit comporter un hémogramme (81). Il constitue un bilan essentiel car la connaissance de ses résultats permet d'adapter la dose à administrer.

La présence d'anémies chez nos patients est causée dans la plupart des cas par l'inflammation, et une fois, elle est expliquée par une insuffisance rénale. Mais quel que

soit leurs causes, leurs présences n'influençaient pas sur l'instauration du traitement chez eux.

A.4. Dosage de l'albuminémie

Dans notre échantillon, 2 patients (5,88%) seulement ont fait ce dosage mais c'était tous normal.

L'hypoalbuminémie serait un facteur prédictif de survenue de toxicité au cours du traitement par MTX, surtout la fibrose hépatique. Celle-ci justifie son dosage avant d'instaurer le traitement. De la même manière, son dosage fait parti des recommandations (81).

A.5. Sérologies des hépatites B et C

Aucun patient n'a effectué la sérologie de l'hépatite B avant l'instauration du traitement dans notre étude, et un seul patient a effectué celle de l'hépatite C mais c'était négative. Les hépatites B et C augmentent les risques de toxicité hépatique si associé au traitement par MTX. Celle-ci justifie leur réalisation avant la mise en route du traitement, et même les recommandations justifient leurs réalisations (81). Et en cas de positivité de ces sérologies, un avis auprès d'un hépatologue est nécessaire pour apprécier l'activité et l'évolutivité de la maladie ainsi que le bénéfice/risque de l'introduction du MTX. .

Le niveau socio-économique bas des patients Malagasy atteints de PR constitue un obstacle dans la réalisation de ces sérologies avant la mise en route du traitement.

A.6. Dosage de la glycémie

Dans notre étude, l'évaluation de la glycémie n'a été effectuée que chez 13 patients (38,23%), et 2 patients présentaient de l'hyperglycémie. Le diabète (85) et ou l'obésité à part l'alcool sont aussi des facteurs indépendants, de risque de toxicité hépatique mais non seulement de la toxicité hépatique, mais aussi celle du cardiovasculaire. Rosenberg dans une étude trouvait que tous les patients qui avaient de diabète traité par MTX pour autre maladie ont développé une fibrose hépatique qui est sévère dans 57 % des cas (86). D'où l'importance de son dosage avant la mise en route du traitement. Mais malgré cette hyperglycémie chez ces quelques patients de notre

étude, le traitement a été toujours instauré. Et dans tous les cas, l'apparition des effets secondaires hépatiques chez nos patients n'est pas du tout en rapport avec cette hyperglycémie mais quand même, un conseil pour l'équilibrage du diabète a été fait.

B. Bilan radiologique

La radiographie thoracique a été effectuée chez 10 patients (29,41 %) parmi les 34 dans notre étude, mais ils avaient tous de cliché normal.

Toutefois, la réalisation de radiographie thoracique avant la mise en route du traitement est recommandée (48). Ainsi, sa réalisation peut réduire ou même prévenir les effets secondaires pulmonaires par la recherche de pathologie pulmonaire au cours du traitement. Dès lors, toute affection pulmonaire préexistante constitue une contre-indication relative au MTX dans la polyarthrite rhumatoïde (60). Dans les pays en voie de développement comme Madagascar, cette radiographie pulmonaire est indispensable du fait de la fréquence de la tuberculose.

1.2.4.2. Traitement proprement dit

1.2.4.2.1. Traitement par MTX

A. Dose du MTX

Dans notre étude, la dose moyenne du MTX prise par les patients est de 10,74 mg par semaine. Cette posologie était bien tolérée par nos patients, avec une dose minimale de 5 mg et une dose maximale de 20 mg. Schnabel A. (87), comparait les posologies initiales de 15 et 25 mg de MTX dans un essai prospectif ouvert sur tolérance chez 185 PR établies, pendant 13 mois. Puis ces posologies ont été augmentées par palier de 5 mg par trimestre. Ces posologies étaient beaucoup plus élevées que celle prises par les populations de notre étude. Et ils ont constaté l'apparition de toxicité chez ces patients, d'où la diminution de dose chez 51% du groupe 25 mg par semaine et chez 23% du groupe 15 mg par semaine.

Concernant cette posologie initiale, Johannes W.J. (2) confirmait que le MTX per os devrait être débuté à la dose de 10 à 15 mg par semaine, avec une augmentation de dose de 5 mg toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à la dose de 20 à 30 mg par semaine, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance. Et Cette stratégie thérapeutique

objectivait une rémission complète de la maladie puis une bonne tolérance du traitement.

B. Durée de prise de MTX

Dans notre étude, la durée moyenne du traitement par MTX est de 13,29 mois avec des extrêmes de 3 à 96 mois. Parmi ces patients, 2,94% n'a pas été suivi, 17,64% ont été suivi pendant 1mois, 50% pendant 3mois, 14,70% pendant 6 mois, 2,94% pendant 9 mois, 2,94% pendant 18 mois, 2,94% pendant 24 mois et 2,94% pendant 27 84 mois. Beaucoup d'auteurs s'accordaient sur l'apparition des complications iatrogènes du MTX à long-terme. Weinblatt ME (88), rapportait les résultats de 21 études prospectives portant sur l'apparition des effets secondaires au cours du traitement par MTX. En effet, parmi les 3463 patients atteints de PR prenant du MTX à la dose moyenne de 8,8 mg par semaine durant en moyenne 36,5 mois, 72,9% présentaient des manifestations toxiques du MTX. Les toxicités digestives prédominaient notamment des cytolyses, de nausée, de diarrhée, de vomissement et de douleur abdominale.

En plus des facteurs de risque de toxicité et de la dose du MTX, la durée du traitement aussi avait des influences sur les manifestations toxiques au cours de ce traitement.

1.2.4.2.2. Traitements associés

A. Spéciafoldine

Dix patients soit 29,41% bénéficiaient d'une supplémentassions en acide folique à la dose de 5mg par semaine dans notre étude. Des études montraient que cette supplémentassions en acide folique diminue la toxicité induite par le traitement, sans en réduire son efficacité (52). Whittle S.L. (80) rapportait que cette supplémentation en folate diminue la fréquence des cytolyses, même si le sevrage éthylique n'a pas été réalisé. Du fait, il a été recommandé d'utiliser systématiquement son association avec le MTX pour lutter contre différentes formes de toxicité. L'acide folinique est à réserver à certains effets indésirables particulièrement sévères, notamment hématologiques (52). De même, quand la dose du MTX est supérieure ou égale à 20 mg/semaine, la posologie de 5mg d'acide folique par semaine serait doublée (2).

B. Corticoïde

Dans notre étude, tous les patients prenaient de corticoïde. Et parmi eux, 20 patients soit 58,82 % prenaient le corticoïde seulement au début du traitement, et 14 patients prenaient le corticoïde au long cours. Cette corticothérapie est généralement prescrite au début à dose minimale suffisante pour contrôler les symptômes, en attendant l'efficacité du traitement de fond. Et son sevrage est proposé dès que cette efficacité sera obtenue. Ainsi, la nécessité de maintenir une dose de corticoïde égale ou supérieure à 0,10 – 0,15 mg/kg/j (corticodépendance) doit inciter à modifier la thérapeutique de fond. Sany J. (74) retrouvait dans une étude transversale réalisée par 373 rhumatologues libéraux volontaires portant sur 1629 polyarthrites rhumatoïdes, une prise de corticoïde (en association avec le traitement de fond) chez 52 % des patients avec une dose moyenne de 7,5 ±5,7 mg par jour.

L'indication de la corticothérapie est surtout dans un but antalgique afin de contrôler l'activité inflammatoire. D'autre auteur comme Svensson B (31) dans leurs études rapportait une efficacité structurale induite par la corticothérapie sur la PR débutante en 2005.

1.2.5. Paramètres de surveillance

Quand le MTX est débuté ou quand sa posologie est augmentée, les dosages des transaminases ALAT (avec ou sans ASAT), de la créatininémie et de la NFS-plaquette devraient être réalisés après 1 mois, puis tous les 3 mois après. Et chaque visite devrait comporter la recherche des effets indésirables cliniques et une évaluation de leurs facteurs de risques. Et quant à la radiographie, elle devrait être contrôlée tous les 6 mois (2).

1.2.5.1. Suivi à 1 mois

1.2.5.1.1. Suivis cliniques

A. Selon l'existence d'effet secondaire digestif

Dans notre étude, aucun patient ne souffrait pas d'effet secondaire digestif à 1 mois de traitement. Les toxicités digestives à type de nausée et vomissement au cours du traitement par MTX sont fréquentes, allant de 17,8 à 62 % des cas. La survenue de

ces symptômes dépend étroitement de la durée et de la posologie du MTX. Kremer (89), dans une étude observationnelle pendant 104 mois, sur l'apparition des effets secondaires chez 29 patients atteints de PR et prenant du MTX à la dose moyenne de 12,4 mg, retrouvait des manifestations digestives à type de nausée, de diarrhée dans 52 à 65% des cas après 24 mois de traitement. Mais d'autre auteur comme Braun J. (90) rapportait que la tolérance des voies d'administration parentérales semble meilleure en particulier sur le plan digestif que la voie orale.

B. Selon l'existence d'effet secondaire pulmonaire

Dans notre étude, aucun patient ne présentait d'effet secondaire pulmonaire après 1 mois de traitement. Cette toxicité pulmonaire constitue l'effet secondaire le plus sérieux du MTX. Pourtant, elle n'apparait qu'après plusieurs mois de traitement selon Y Rolland (91). Et il a été rapporté que son apparition est influencée par l'existence de pathologie pulmonaire avant l'instauration du MTX. Comme ce qu'il a été retrouvé dans l'observation d'un patient souffrant d'asbestose devant prendre le MTX à la dose de 10 mg/semaine pour PR et qui était décédé après 10 ans de traitement à cause de la pneumopathie à Pneumocystis carinii (63). Ce germe est le plus fréquemment rencontré au cours du traitement par MTX.

Dans notre série, le facteur de risque pouvant engendrer les manifestations pulmonaires était le tabagisme. Il a été trouvé chez 11,76% de notre population. Or, il n'avait pas d'influences sur l'instauration du traitement.

C. Selon les autres effets secondaires

Aucun patient ne présentait d'autres manifestations après 1 mois de traitement dans notre étude. Toutefois, peu d'études se sont intéressées sur les effets secondaires à 1 mois de traitement. Par contre tous les auteurs s'accordent sur le fait que plus la durée du traitement est longue, plus le risque d'avoir des effets secondaires s'accroit, Kremer (89), C Ben Hadj Yahia (92), Mariette X (66).

1.2.5.1.2. Suivis para cliniques

A. Selon la toxicité hématologique

Dans notre étude, 14 patients ont fait la NFS /Plaquettes à 1 mois de traitement. 8,82% présentaient une anémie, 2,94% présentait une leucopénie, 2,94% avait une thrombopénie. Cette numération formule sanguine fait partie des éléments para cliniques à surveiller après 1 mois de traitement puis tous les 3 mois après, afin d'évaluer la tolérance du MTX même si les effets secondaires hématologiques sont peu fréquents. Concernant la leucopénie, Kremer (89) retrouvait dans une étude observationnelle pendant 104 mois sur l'apparition des effets secondaires chez 29 patients atteints de PR et qui prenaient du MTX à la dose moyenne de 12,4 mg, une fréquence de leucopénie à 25%. Quant à la thrombopénie, Franck H (93) rapportait 4,1% de thrombopénie chez des patients prenant du MTX pendant plus de 36 mois.

La présence d'anémie et de leucopénie chez les populations de notre étude pourrait s'expliquer par l'absence d'une supplémentation en acide folique.

B. Selon la toxicité rénale

La plupart des patients dans notre étude n'a pas fait le dosage de la créatininémie après 1 mois de traitement. Seulement 3 patients (8,82%) ont fait cette évaluation. Et 1 patient présentait une hypercréatininémie. Le dosage de la créatininémie fait parti des bilans obligatoires à évaluer au cours du traitement par MTX. Il doit être évalué 1 mois après le traitement puis tous les 3 mois après (2).

Le niveau socio-économique bas de nos patients pourrait expliquer la rareté de cette évaluation chez les patients de notre étude. Et aussi, la distance des habitats de quelques patients par rapport au centre de suivi. C'est pourquoi, ces patients au lieu de venir après 1 mois de traitement pour le suivi, ne s'étaient venus qu'après 2 mois.

C. Selon la toxicité hépatique

C.1. Selon le dosage de la transaminasémie ASAT/ ALAT

Dans notre échantillon, 9 patients seulement ont fait cette évaluation après 1 mois de traitement. 2 patients soit 5,88% avaient des valeurs comprises entre 2 à 5 fois de la valeur normale.

Du fait de la fréquence de cytolyse au cours du traitement par MTX, le dosage des transaminasémies doit être fait comme tout autre dosage après 1 mois de traitement puis tous les 3 mois après. D'autant plus, une cytolyse avec transaminasémie supérieure ou égale à 3 fois la normale nécessite un arrêt immédiat du traitement. Tilling L (94), dans leurs études prospectives sur l'incidence de cytolyse chez 3808 patients atteints de PR, prenant le MTX à la dose de 10,5 mg par semaine pendant 55,8 mois en moyenne retrouvait de cytolyse chez 769 patients (20,2%).

Le risque de toxicité hépatique semble augmenter avec l'existence de facteur de risque. Cependant, le facteur incriminé dans l'apparition de cytolyse chez les patients de notre étude est la consommation d'alcool et l'absence de supplémentation en acide folique chez eux. Mais quand même, le traitement a été poursuivi.

C.2. Imagerie

De nombreuses études ont montré que le méthotrexate pouvait être hépatotoxique et favoriser une fibrose hépatique, voire une cirrhose, notamment lorsqu'il existait certains facteurs associés tels que la consommation d'alcool, le diabète ou l'obésité. Mais à part tous ceux-là, cette toxicité est aussi dose-dépendante. Ainsi, Il a été publié que 26 % des malades traités par méthotrexate avaient une cirrhose à long terme (95). La prévalence de la fibrose significative varie de zéro à 33 % et le risque de cirrhose de zéro à 26 %. Et près de dix études prospectives chez des malades traités pour polyarthrite rhumatoïde par 15mg de méthotrexate hebdomadaire durant plus de dix ans n'avaient pas mis en évidence de cirrhose (96). Par contre le mode d'administration n'influence pas sur la survenue de la toxicité hépatique.

Dans notre étude, aucun patient ne présentait de cirrhose. Concernant la fibrose, son dépistage n'a pas été fait du fait de son coût élevé.

1.2.5.2. Suivis à 3 mois

Au troisième mois du traitement, 17 patients (50%) ont été venus pour le suivi.

1.2.5.2.1. Suivis cliniques

Dans notre étude, lors du suivi à 3 mois, 3 patients (17,64%) parmi les 17 présentaient des effets secondaires tels que nausées, diarrhées et dyspnée. Ce suivi clinique des patients sous MTX est essentiel afin de rechercher les effets indésirables ainsi que leurs facteurs de risque. Bathon J.M. (97) dans une étude ERA (Early Rheumatoid Arthritis) pendant 5 ans, chez 632 patients atteints de PR et prenant le MTX à la dose de 20 mg par semaine retrouvait l'apparition de nausées, après 2 ans de traitement. Puis des infections respiratoires après 3 ans, qui ont conduit l'arrêt du traitement.

Il en est de même chez nos patients, la présence de ces manifestations a incité l'arrêt du traitement mais transitoire. L'absence de supplémentation en acide folique chez ces patients expliquait l'apparition de ces effets secondaires chez eux notamment ceux du digestif. Plusieurs des études présentées, rapportant une augmentation des évènements indésirables digestifs n'ont pas utilisé de supplémentation en folate (98).

1.2.5.2.2. Suivis paracliniques

A. Selon la numération formule sanguine et plaquettes

Dans notre étude, tous les 17 patients ont fait la numération formulation sanguine et plaquettes après trois mois de traitement. Et la plupart d'entre eux avait des valeurs normales. Pourtant, 3 patients (17,64%) présentaient de l'anémie, 1 patient (5,88%) de leucopénie et 1 patient (5,88%) de thrombopénie. Les surveillances chez les patients traités par MTX, sont à la fois clinique et para clinique, afin d'évaluer la tolérance de ce traitement. D'où la recommandation de cette numération tous les 3 mois. L'existence d'effets secondaires induite par le traitement par MTX justifie une surveillance régulière des patients. L'hémogramme y fait partie même si les manifestations hématologiques constatées au cours du traitement par MTX sont rares. D'après Johannes W.J. (2), le taux de cette toxicité a été trouvé chez moins de 5% des patients. Mais des auteurs trouvaient que leurs apparitions étaient surtout dues à l'association de ce traitement aux facteurs de risque de toxicité. Berthelot J-M et Col

(99) constataient l'apparition de neutropénie et de thrombopénie chez une femme prenant le MTX à la dose de 7,5mg par semaine en association avec la sulfaméthoxazole-triméthoprime à cause d'une épilepsie et pendant laquelle le methotrexate a été arrêté. La supplémentations en acide folique 15 mg/jour permettait la disparition des manifestations hématologiques en huit jours.

Par contre, les patients qui ont présenté des perturbations hématologiques dans notre étude, continuaient toujours le traitement par MTX. Ainsi, le facteur incriminé dans l'apparition de ces complications était l'absence de supplémentassions en acide folique.

B. Selon le dosage de la créatininémie

Dans notre étude, 4 patients (23,52%) ont fait une évaluation de la créatinine à 3 mois de traitement dont 3 (17,64%) présentaient une hypercréatininémie avec des valeurs comprises entre 128 et 199,8 µmol/l. Du fait de l'élimination rénale des métabolites du MTX à 80%, l'évaluation de la fonction rénale doit être faite de façon régulière au cours du traitement (45). Celle-ci dans le but d'étiqueter une éventuelle insuffisance rénale et d'ajuster la dose prescrite. Yvon Berland a rapporté l'observation d'une femme souffrant d'une insuffisance rénale terminale, nécessitant un traitement par MTX à cause de la PR. Il a commencé le MTX à 2,5 mg par semaine sans incident sur la fonction rénale. En cas d'insuffisance rénale aigue, le MTX devrait être arrêté. Puis, l'administration de folate 15mg quatre fois par jour pendant 4 jours fera disparaitre les symptômes (4). Concernant l'insuffisance rénale chronique, un ajustement posologique suffit pour réguler la toxicité.

Pourtant, les patients de notre étude qui présentaient une hypercréatininémie ne subissaient pas un arrêt du traitement.

C. Selon le dosage des transaminasémies (ASAT et ALAT)

Dans notre étude, la moitié des patients ayant pu faire une surveillance de la transaminasémie à 3 mois de traitement ne présentaient pas de cytolyse. Selon Kremer J.M., un traitement par méthotrexate est associé à une cytolyse dans 27 à 69 % des cas au cours de la polyarthrite rhumatoïde (55). Cette prévalence élevée de cytolyse dans cette étude faite par Kremer est expliquée par l'existence de maladie sous-jacente

associée au traitement chez les patients. Cette évaluation de la fonction hépatique est primordiale au cours du traitement par MTX et ainsi elle est recommandée (81).

Par contre, l'administration de corticoïde chez les patients prévient la cytolyse du faite de la diminution de l'inflammation hépatique induite par ce corticoïde. C'était probablement le cas de nos patients.

1.2.5.3. Suivi à partir de 3mois

Les patients ont été suivi tous les 3mois, certains d'entre eux ne présentaient d'effets secondaires qu'après 3 mois.

1.2.5.3.1. Effets secondaires cliniques

Un patient (2,94%) avait présenté de dyspnée associée à des toux sèches et de râles crépitants au niveau des bases pulmonaires, au 6è mois traitement. Un patient 1 (2,94%) présentait de nausée à 9 mois du traitement et un autre à 84 mois. Ces signes motivaient l'arrêt temporaire du MTX chez les malades nauséeux et le changement du MTX en LEF chez le patient dyspnéique. Denguezli (100) dans une étude rétrospective allant de 3 ans (2003-2006), sur 84 patients ayant une PR suivis et traités par MTX avec la dose moyenne de 10,2 mg/semaine retrouvait des effets indésirables digestifs chez 14 cas (16,67%), imposant l'arrêt du traitement dans 3 cas (3,57%). Et aussi, un cas de pneumopathie infectieuse mortelle.

1.2.5.3.2. Effets secondaires paracliniques

A. Effets secondaires biologiques :

Un patient (2,94%) présentait un hypercréatininémie à 141µmol/l après 6 mois de traitement, un autre patient avait une anémie à 9 g/dl après 15 mois, un autre patient présentait à la fois de thrombopénie et de cytolyse au 27ème mois du traitement. Le traitement a été interrompu chez le patient avec cytolyse et thrombopénie tandis que la dose a été diminué chez les autres patients. Dans la méta-analyse effectuée par Katchamart et al (101), l'association du Leflunomide et du MTX, quoique éfficace, augmentait le risque de survenue d'anomalies biologiques notamment hépatiques. Les anomalies biologiques s'étaient observées mais rares.

B. Effets secondaires radiologiques :

Deux patients (5,88%) ont fait la radiographie pulmonaire après 6 mois de traitement, et 2,94% présentait un syndrome interstitiel.

Y Rolland (61) rapportait l'observation d'un homme PR sous MTX 10 mg et présentait un syndrome interstitiel après 8 ans de traitement.

2. SUGGESTIONS

Quelques suggestions nous semblent importantes à partir de cette étude :

Pour les malades de PR eux même : éducation thérapeutique

- Donner aux malades des informations portant sur la maladie et son traitement notamment leurs effets secondaires.
- Consulter un médecin dès l'apparition de signes pouvant simuler un évènement indésirable du médicament.
- Leurs informer sur l'importance de suivi (clinique et biologique) qui constitue le seul moyen de dépister une éventuelle complication iatrogène.

Pour les médecins généraliste : Formation Médicale Continue

- Assurer une continuité dans la formation des personnels qualifiés
- Renforcer les enseignements post universitaires
- Bien connaître les médicaments qui interagissent avec le methotrexate, augmentant leurs risques de toxicité.
- Les patients atteints de PR vivent non seulement dans les zones urbaines mais aussi dans les zones rurales. Les médecins communautaires doivent donc participer à leurs surveillances, pour mieux faciliter le suivi. A vrai dire, ce suivi doit être multidisciplinaire (généraliste-rhumatologue).

Pour le gouvernement et le ministère de tutelle

- Améliorer le plus tôt possible la qualité de vie socio-économique de la population.
- Améliorer les qualités techniques d'investigations
- Faciliter l'accès aux soins minimum utiles pour le suivi des patients atteints de maladie chronique comme la PR.
- Mettre en place une sécurité sociale.
- Adopter une association pour unir les malades atteints de PR.

CONCLUSION

CONCLUSION

La PR est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent. Il constitue un problème de santé publique du fait de son caractère handicapant. L'objectif de la prise en charge est de prévenir les handicaps fonctionnels. Le MTX est la pierre angulaire du traitement.

Notre étude nous a permis d'évaluer l'utilisation du MTX chez les patients PR. Trente-quatre patients ont été traité par MTX en monothérapie ou en association avec le corticoïde. Malgré l'effort des médecins d'assurer un suivi adéquat, des malades ont été perdus de vue et d'autres n'arrivaient pas à suivre le traitement correctement. L'absence de système de recouvrement sanitaire constituait le principal facteur de cette mauvaise surveillance car le coût de la prise en charge était à la charge des malades en totalité. Par ailleurs, nous avons pu mettre en évidence que le traitement était bien toléré dans 70% des cas. Ainsi, le maintien thérapeutique du MTX était évalué à environ 60% à trois ans après son initiation.

Quelques points méritent d'être pris en compte : la multidisciplinarité des suivis (généraliste-rhumatologue), la facilité d'accès aux médicaments eux-mêmes et aux examens para cliniques minimum utiles pour le suivi. Enfin, la promotion de la qualité de suivi (le contrôle des malades ne doit pas être fait dans un seul centre).

ANNEXE

Malade	Bilans pré-thérapeutiques				Traitement adjuvent			
	cliniques		Biologiques	Radiologiques	spéciafoldine	glucocorticoïdes	calcium	Inhibiteur de la pompe à proton
	tabac	Alcool	ASAT ALAT	Radiographie du thorax				
			Albuminémie					
			Créatininémie					
			Glycémie à jeun					
			NFS					
			Plaquette					
			Sérologies hépatites B Hépatite C					

Suivi clinique

Suivi	Cliniques						
	Digestive	Cutanés	Pleuro-pulmonaire	hépatiques	génitales	oncogènes	autres
A 1 mois							
A 3 mois							

Suivis paracliniques

suivi	Biologiques				Radiologiques
	NFS	Plaquette	créatininémie	ALAT-ASAT	Radiographie du thorax
A 1 mois					
A 3 mois					

BIBLIOGRAPHIES

BIBLIOGRAPHIE

1. Carli P, Landais C, Aletti M, Cournac J-M, Poisnel E. Current treatment of rheumatoid arthritis. Rev Med Int 2009; 30:1067-1079.

2. Johannes WJ, Bijlsma Johannes, Jacobs WG. Methotrexate: Still the anchor drug in RA treatment**.** Rev Rhum 2009; 76:819-822.

3. So-Young Bang , Kyoung-Ho Lee, Soo-Kyung Cho, Hye-Soon Lee, Kyung Wha Lee, and Bae and Sang-Cheol. Smoking Increases Rheumatoid Arthritis Susceptibility in Individuals Carrying the HLA-DRB1 Shared Epitope, Regardless of Rheumatoid Factor or Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody Status . Arthritis Rheum 2010; 62 (2):369-377.

4. Strang A, Pullar T. Methotrexate toxicity induced by acute renal failure. J R Soc Med 2004; 97:536-537.

5. Saraux A. Epidémiologie de la polyarthrite rhumatoïde. La Lettre du Rhumatologue 1999-2000; 253:18-21.

6. Rakotonirainy O H. Expérience du service de rhumatologie sur la polyarthrite rhumatoide pendant 4 ans. Antananarivo: Mémoire de DEFS n° 184/2010.

7. Sany J, Combe B, Jorgensen C. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte III.Traitement. EMC 1997; 14:220.

8. Silman A, Kay A, Brennan P. Timing of pregnancy in relation to the onset of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1992; 35:152-155.

9. Brennan P, Silman A. Breast-feeding and the onset of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1994; 37:808-813.

10. Cutolo M, Seriolo B, Villgio B, Pizzomi C, Craviotto C, Sulli A. Androgens and estrogens modulate the immune and inflammatory responses in rheumatoid arthritis. Ann N Y Acad 2002; 966:131-142.

11. Morel P, Miossec J, Combe B. Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoide. EMC- Rhumatologie Orthopédie 2004; 1:218-230.

12. Sany J. Polyarthrite Rhumatoïde de l'adulte. John Libbey ed 2003:171-272.

13. Combe B, Ferrazzi V. Rhumatisme inflammatoire chronique post-traumatique. Rev Fr du Dommage Corporel 2000; 1:23-29.

14. Meyer O, Nicaise-Roland P, Dougados M et al. Antifilaggrin and anticitrullinated cyclic peptide antibody assays in early rheumatoïd arthritis for predicting 5-year radiographic damage. Ann Rheum Dis 2003; 62:120-112.

15. Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, Skogh T. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). Ann Rheum Dis 2004; 63:1085-1089.

16. Gossec L, Pham T, Fautrel B, et al. Structural evaluation in the management of patients with rheumatoid arthritis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. Joint Bone Spine 2005; 72:229-234.

17. Ostergaard M, Ejbjerg B, Szkudlarek M. Imaging in early rheumatoid arthritis: roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography. Best Pract Res Clin Rheumatol 2005; 19:91-116.

18. Plant MJ, Saklatavala J, Borg AA et al. Measurement and prediction of radiological progression in early rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1994; 21:1808-1813.

19. Couret M, Combe B, Chuong VT, et al. Rheumatoid nodulosis: report of two new cases and discussion of diagnostic criteria. J Rheumatol 1988; 15:1427-1439.

20. Sibley JT, Haga M, Visram DA, et al. The clinical course of Felty's syndrome compared to matched controls. J Rheumatol 1991; 18:1163-1167.

21. Loughran TP Jr, Kidd PG, Starkebaum G. Treatment of large granular lymphocyte leukemia with oral low-dose methotrexate. Blood 1994; 84:2164-2170.

22. Lawry GV, Finerman ML, Harrafee WN, Mancuso AA, Fan PT, Bluestone R. Laryngeal involvement in RA**.** Arthritis Rheum 1984; 27:873-880.

23. Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT, et al. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis.Arthritis Rheum 1995; 38:242-247.

24. Husby G. Amyloidosis and rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 1985; 3:173-180.

25. Anderson J, Wells G, Verhoeven A, Felson D. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2000; 43:22-29.

26. Visser H. Early diagnosis of rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2005; 19:55-72.

27. Combe B, Landewe R, Lukas C, et al. EULAR evidence recommendations for the management of early arthritis. Report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. Ann Rheum Dis 2007; 66:34-45.

28. Combe B. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte I. Aspects cliniques. Encycl Méd-Chir Masson 2007; 14:220.

29. Combe B. Traitement de la Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Encycl Méd-Chir Masson 2006; 14:220.

30. American College of rheumatology subcommittee on Rheumatoid Arthritis. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2002; 46:328-346.

31. Svensson B, BoonenA, Albertsson K, Van der Heijde D, Hafström I. Low dose prednisolone in addition for the initial disease modifying antirheumatic drug in patients with early active Rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate. Arthritis Rheum 2005; 52:3360-3370.

32. Cohen S et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blinded, placebo controlled phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. Arthritis Rheum 2006; 54:2793-2806.

33. Genovese M et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. N Engl J Med 2005; 353:1114-1123.

34. Gaudin P et al. Is dynamic exercises beneficial in patients with rheumatoid arthritis? Joint Bone Spine 2008; 75:11-17.

35. Fautrel B et al. Place et forme de l'information et de l'éducation dans la prise en charge de personnes souffrant de polyarthrite rhumatoïde. Établissement de recommandations pour la pratique clinique à partir de données de la littérature et d'opinions d'experts (rencontres d'experts en rhumatologie). Rev Rhum 2004; 71:146-155.

36. Verstappen S et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). Ann Rheum Dis 2007; 66:1443-1449.

37. Verstappen S et al. A good response to early DMARD treatment of patients with rheumatoid arthritis in the first year predicts remission during follow-up. Ann Rheum Dis 2005; 64:38-43.

38. Hjardem E et al. Do rheumatoid arthritis patients in clinical practice benefit from switching from infliximab to a second tumor necrosis factor alpha inhibitor? Ann Rheum Dis 2007; 66:1184-1189.

39. Solau-Gervais E et al. Lack of efficacy of a third tumour necrosis factor alpha antagonist after failure of a soluble receptor and a monoclonal antibody. Rheumatology 2006; 45:1121-1124.

40. Borchers AT, Keen CL, Cheema GS, et al. The use of methotrexate in rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 2004; 34:465-483.

41. Aleth P, Dorothée R, Marie-Clémence V. Pharmacogénomique et traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Rev rhum monographies 2010; 77:341-345.

42. Banwarth B, Labat L, Moride Y, Schaeverberke T. Methotrexate in rheumatoid arthritis. An update Drugs 1994; 47:25-50.

43. Schmiegelow K. Advances in individual prediction of methotrexate toxicity:a review. Br J Haematol 2009; 146:489-503.

44. Ranganathan P. An update on methotrexate pharmacogenetics in rheumatoid arthritis. Pharmacogenomics 2008; 9:439-451.

45. Edno L et al. Total and free methotrexate pharmacokinetics in rheumatoid arthritis patients. Therapy Drug Monitoring 1995; 18:128-134.

46. Bressolle F, Bologna C, Kinowski JM, Sany J, Combe B. Effects of moderate renal insufficiency on pharmacokinetics of methotrexate in rheumatoid arthritis patients. Annals of Rheumatic Diseases 1998; 57:110-113.

47. Evoy Mc G. American Hospital Formulary Service-drug information. Bethesda 2005:1112.

48. Visser K et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. Ann Rheum Dis 2009; 68:1086-1093.

49. Bakker M, Jacobs J, Verstappen S, Bijlsma J. Tight control in the treatment of rheumatoid arthritis: efficacy and feasibility. Ann Rheum Dis 2007; 66(3):56-60.

50. Smolen J, Aletaha D, Koeller M, et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. Lancet 2007; 370:1861-1874.

51. Cronstein B. Low-Dose Methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis. Pharmacol Rev 2005; 57:163-172.

52. Katchamart W, Ortiz Z, Shea B, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2008; 58:S437.

53. Van Ede A et al.Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study**.** Arthritis Rheum 2001; 44:1515-1524.

54. Cush J. Safety overview of new disease-modifying antirheumatic drugs. Rheum Dis Clin N Am 2004; 30:237-255.

55. Kremer J, Lee J. The safety and efficacy of methotrexate in long term therapy for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1986;29:822-831.

56. Epstein J, Croft J. Cirrhosis following methotrexate administration for psoriasis. Arch Dermatol 1969; 100:531-534.

57. Laharie D et al. Foie et méthotrexate. Gastroentérologie Clinique et Biologique 2008; 32:134-142.

58. Serraj K, Federici L, Maloisel F, Alt M, Andrès E. Pancytopénie sous méthotrexate à faibles doses : étude de cinq observations et revue de la littérature. Rev med int 2007;28:584-588.

59. Singh Y, Aggarwal A, Misra R, Agarwal V. Low-dose methotrexate induced pancytopenia. Clin Rheumatol 2007; 26:84-87.

60. Carrel G et al. Incidence, prevalence and possible factors for pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. J Rheumatol 1994; 2:5 l-53.

61. Clerc D, Brousse C, Mariette X, Bennet P, Bisson M. Cytomegalovirus pneumonia in a patient treated with low dose methotrexate and prednisone. Ann Rhum Dh 1991; 50:67.

62. Lemense G, Sahn S. Opportunistic infection during treatment with low dose methotrexate. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150:258-260.

63. Flipo R, Cortet B, Lafitte J, Tonne A, Duquesnoy B et al. Pneumopathie a Pneumocystis curinii au cours de la polyarthrite rhumatoide traitée par methotrexate. A propos de deux observations. Rev Rhum 1996; 6:536.540.

64. Bernatsky M, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. Rheumatol 2007; 46:1157-1160.

65. Bernard B, Pascal P. Chimiothérapies anticancéreuses (hormonothérapie incluse). Rev Prat 1998; 48:1587-1600.

66. Mariette X et al. Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France**.** Blood 2002; 99:3909-3915.

67. Patatanian E, Thompson D. A review of methotrexate-induced accelerated nodulosis. Pharmacotherapy 2002; 22:1157-1162.

68. Combe B et al. Total and free methotrexate pharmakokinetics with and without piroxicam, in rheumatoid arthritis patients. Br J Rheumatol 1995; 34:421-428.

69. Bressolle F et al. Folic acid alters methotrexate disposition in rheumatoid arthritis patients. J Rheumatol 2000; 27:2110-2114.

70. Bileckot R, Malonga A. Rheumatoid arthritis in Congo-Brazzaville. A study of thirty-six cases**.**Rev Rhum Engl 1998; 65(5):308-312.

71. Rakotomalala H. Déscription épidémio-clinique de la polyarthrite rhumatoide dans 3 services de Médecine. Thèse Doc Médecine n° 6767/2003.

72. Editorial. Peut-on estimer l'incidence et la prévalence de la polyarthrite rhumatoide en France ainsi que leur évolution? Rev Rhum 2004:180-182.

73. Leardini G, Salaffi F, Montanelli R, Gerzeli S, Canesi B. A multicenter cost-ofillness study on rheumatoid arthritis in Italy. Clin Exp Rheumatol 2002; 20:505-515.

74. Sany J, Dropsy R, Daures J. Enquête épidémiologique nationale transversale sur la polyarthrite rhumatoïde en milieu libéral: Résultats descriptifs (à propos 1629 cas).Rev Rhum 1998; 65(7-9):571-592.

75. Carmona L et al. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. Ann Rheum Dis 2003; 62:897-900.

76. Carbonell J et al. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry**.** Rheumatol 2008; 47:1088-1092.

77. O'Dell J, Haire L, Eriksson N et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine or a combination of all three medications. N Engl J Med 1996; 334:1287-1291.

78. Sany J, Bourgeois P, Saraux A, et al. Characteristics of patients with rheumatoid arthritis in France: a study of 1109 patients managed by hospital based rheumatologists. Ann Rheum Dis 2004; 63:1235-1240.

79. Lanse S, Arnold G, Gowans J, Kaplan M. Low incidence of hepatotoxicity associated with long-term, low-dose oral methotrexate in treatment of refractory psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis.An acceptable risk/benefit ratio. Dig Dis Sci 1985; 30:104-109.

80. Whittle S, Hughes R. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review.Rheumatol 2004; 43:267-271.

81. Pavy Set al. Methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion.Joint Bone Spine 2006; 73:388-395.

82. Zachariae H. Liver biopsies and methotrexate: a time for reconsideration? J Am Acad Dermatol 2000; 42:531-534.

83. Salliot C, Van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in rheumatoid arthritis patients: A systematic literature research. Ann Rheum Dis 2008.

84. Chabner Steven P, Treon and Bruce A. Concepts in use of high-dose methotrexate therapy. Clin Chem 1996; 42(8):1322-1329.

85. Malatjalian D, Ross J, Williams C, Colwell S, Eastwood B. Methotrexate hepatotoxicity in psoriatics: report of 104 patients from Nova Scotia, with analysis of risks from obesity, diabetes and alcohol consumption during long term follow-up**.** Can J Gastroenterol 1996; 10:369-375.

86. Rosenberg P et al. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. J Hepatol 2007;46:1111-1118.

87. Schnabel A, Reinhold-Keller E, Willmann V et al. Tolerability of methotrexate starting with 15 or 25 mg/week for rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 1994; 14:33-38.

88. Weinblatt M et al. Long-term prospective study of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. 84-Month update**.**Arthritis Rheum 1992; 35:129-137.

89. Kremer J. Safety, efficacy, and mortality in a long-term cohort of patients with rheumatoid arthritis taking methotrexate: followup after a mean of 13.3 years**.** Arthritis Rheum 1997; 40:984-985.

90. Braun J, Kastner P, Flaxenberg P, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. Arthritis Rheum 2008; 58:73-81.

91. Rolland Y, Cantagrel A, Laroche M, Mazieres B. Pneumopathie à Pneumocystis carinii au cours d'une polyarthrite rhumatoide traitée par méthotrexate chez un patient souffrant d'asbestose pulmonaire. Rev Med Int 1998; 19:581-583.

92. Zouari C et al. Troubles sexuels iatrogènes au cours de la polyarthrite rhumatoïde. 21è Cong Fr Rhum 2008.

93. Franck H, Rau R, Herborn G. Thrombocytopenia in patients with rheumatoid arthritis on long-term treatment with low dose methotrexate. Clin Rheumatol 1996; 15:163-167.

94. Tilling L, Townsend S, David J. Methotrexate and hepatic toxicity in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. Clin Drug Investig 2006; 26:55-62.

95. Zachariae H, Kragballe K, Sogaard H. Methotrexate induced liver cirrhosis. Studies including serial liver biopsies during continued treatment. Br J Dermatol 1980; 102:407-412.

96. Mackenzie A. Hepatotoxicity of prolonged methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. Cleve Clin Q 1985; 52:129-135.

97. Bathon J et al. A comparison of Etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000; 343:1586-1593.

98. Ortiz Z, Shea B, Suarez M et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2.

99. Berthelot J et al. Pancytopenia and severe cytopenia induced by low-dose methotrexate. Eight case-reports and a review of one hundred cases from the literature (with twenty-four deaths).Rev Rhum 1995; 62:477-486.

100. Denguezli et al. Les complications iatrogènes de méthotrexate dans une population de polyarthrite rhumatoïde. 19è cong Fr rhum 2006.

101. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V et al. Efficacy and toxicity of methotrexate monotherapy versus MTX combination therapy withnon-biological disease modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis:a systematic reviewandmeta-analysis. Ann Rheum Dis 2009; 68:1105-1112.

VELIRANO

“Eto anatrehan’i ZANAHARY, eto anoloan’ireo mpampianatra ahy, sy ireo mpiara-nianatra tamiko eto amin’ity toeram-pampianarana ity ary eto anoloan’ny sarin’i HIPPOCRATE.

Dia manome toky sy mianiana aho fa hanaja lalandava ny fitsipika hitandrovana ny voninahitra sy ny fahamarinana eo am-panatontosana ny raharaham-pitsaboana.

Hotsaboiko maimaimpoana ireo ory ary tsy hitaky saran’asa mihoatra noho ny rariny aho, tsy hiray tetika maizina na oviana na oviana ary na amin’iza na amin’iza aho mba ahazoana mizara aminy ny karam amety ho azo.

Raha tafiditra an-tranon’olona aho dia tsy hahita izay zava-miseho ao ny masoko, ka tanako ho ahy samirery ireo tsiambaratelo aboraka amiko ary ny asako tsy avelako hatao fitaovana hanatontosana zavatra mamoafady na hanamoràna famitàn-keloka.

Tsy ekeko ho efitra hanelanelana ny adidiko amin’ny olona tsaboiko ny anton-javatra ara-pinoana, ara-pirenena, ara-pirazanana, ara-pirehana, ary ara-tsaranga.

Hajaiko tanteraka ny ain’olombelona na dia vao notorontoronina aza, ary tsy hahazo mampiasa ny fahalalako ho enti-manohitra ny lalàn’ny maha-olona aho na dia vozonana aza.

Manaja sy mankasitraka ireo mpampianatra ahy aho ka hampitaamin’ny taranany ny fahaizana noraisiko tamin’izy ireo.

Ho toavin’ny mpiara-belona amiko anie aho raha mahatanteraka ny velirano nataoko.

Ho rakotry ny henatra sy horabirabin’ireo mpitsabo namako kosa aho raha mivadika amin’izany.

PERMIS D'IMPRIMER

LU ET APPROUVE

Le Président de Thèse

Signé : ProfesseurRAPELANORO RABENJA Fahafahantsoa

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Doyen de la Faculté de Médecine d'Antananarivo

Signé : Professeur RAPELANORO RABENJA Fahafahantsoa

Name and first name: RAKOTOARIVONY Nirihanitra Sandrine

Thesis title: Evaluation of the treatment by methotrexate in patients with rheumatoid arthritis

Category: Medicine

Number of pages: 70 **Number of figures: 36** **Number of annex: 1**

Number of tables: 3 **Number of bibliographic references: 101**

SUMMARY

There are many disease-modifying drugs for rheumatoid arthritis in the world but methotrexate ranks first. In Madagascar, as in other countries, it is the cornerstone of basic treatment of this disease. The aim of our study was to identify factors likely to compromise the proper conduct of this treatment with methotrexate in order to improve therapeutic compliance. It was a retrospective study conducted in the service of Rheumatology of the University Hospital Center of Befelatanana for 5 years. Parameters studied were: demographic, diagnostic and therapeutic. We used as diagnostic criteria the criteria of the ACR / EULAR 2010 and ACR 1987. Thirty-four patients treated with methotrexate were selected. The sex ratio was 0.17. Seventy-six percent of patients were under 60 years. Follow up of patients decreased over time, 2,94% in 84 months. The most of patients lives under 50 kmfrom the center of follow up. We found the onset of side effects in 30% of patients. The digestive and liver complications were the most frequently encountered, with a frequency of 13% and 10%. Other complications were rare, 6% for hematologic and renal manifestations and those of the lung was 3%. In 13% of patients, methotrexate was stopped temporarily and it was replaced by Léflunomide in 3%. For other events, a dose adjustment of methotrexate sufficed order to make them disappear.

Keywords **:** Rheumatoid arthritis, methotrexate, rheumatology

Thesis director **:** Professor RAPELANORO RABENJA Fahafahantsoa

Reporter of thesis **:** Doctor RAKOTONIRAINY Oliva Henintsoa

Address **:** rnirihanitra@gmail.com

Nom et prénoms : RAKOTOARIVONY Nirihanitra Sandrine

Titre de thèse : Evaluation du traitement par methotrexate chez les patients de polyarthrite rhumatoïde

Rubrique : Médecine

Nombre de page : 70 Nombre de figure : 36Nombre d'annexe : 1

Nombre de tableaux : 3 Nombre de références bibliographiques : 101

RESUME

Nombreux sont les traitements de fond de la Polyarthrite rhumatoïde existant dans le monde mais le méthotrexate tient la première place. A Madagascar comme dans les autres pays, il constitue la pierre angulaire des traitements de fond de cette maladie. Le but de notre étude était de répertorier les facteurs susceptibles de compromettre le bon déroulement de ce traitement par méthotrexate afin d'améliorer l'observance thérapeutique. Il s'agissait d'une étude rétrospective réalisée dans le service de Rhumatologie du Centre Hospitalier Universitaire Befelatanana pendant 5ans. Les paramètres étudiés étaient : paramètres démographiques, diagnostiques et thérapeutiques. Nous avons utilisé comme critères diagnostiques les critères de l'ACR/EULAR 2010 et ACR 1987. Trente-quatre patients traités par méthotrexate ont été retenus. Le sex ratio était de 0,17. Soixante-seize pour cent des patients avaient moins de 60 ans. Le taux de suivi des malades diminuait au fil du temps avec 2,94% à 84 mois. La majorité des patients vivaient à moins de 50 Km du centre de suivi. Nous avons trouvé l'apparition des effets secondaires chez 30% des patients. Les complications digestives et hépatiques étaient les plus fréquemment rencontrées, avec une fréquence respective de 13% et de 10%. Les autres complications étaient rares, 6% pour les manifestations hématologiques et rénales et celles de la pulmonaire était 3%. Chez 13% des patients, le méthotrexate a été arrêté temporairement et il a été remplacé par du Léflunomide chez 3%. Pour les autres évènements, un ajustement posologique du méthotrexate suffisait pour leurs faire disparaître.

Mots clés : Polyarthrite rhumatoïde, Méthotrexate, Evaluation, Rhumatologie

Directeur de thèse : Professeur **RAPELANORO RABENJA Fahafahantsoa**

Rapporteur de thèse : Docteur **RAKOTONIRAINY Oliva Henintsoa**

Adresse: rnirihanitra@gmail.com