



HAL
open science

Observance thérapeutique, satisfaction et connaissances des patients sous méthotrexate atteints de rhumatisme inflammatoire chronique: revue de littérature

Laurie Magali Délégnac

► To cite this version:

Laurie Magali Délégnac. Observance thérapeutique, satisfaction et connaissances des patients sous méthotrexate atteints de rhumatisme inflammatoire chronique: revue de littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-04255693

HAL Id: dumas-04255693

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04255693>

Submitted on 24 Oct 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par **DÉLIGNAC, Laurie Magali**

Née le 16 juin 1994 à Bordeaux

Le 06 octobre 2022

**Observance thérapeutique, satisfaction et connaissances
des patients sous méthotrexate atteints de rhumatisme
inflammatoire chronique : revue de littérature**

Sous la co-direction de Mickaël GIGAN et Sarah DJABAROUTI

Membres du jury :

Dr. XUEREB, Fabien	Président
Dr. DJABAROUTI, Sarah	Juge
Dr. GIGAN, Mickaël	Juge
Dr. PUISSET, Florent	Juge

Remerciements

[Redacted]

Table des matières

INTRODUCTION	12
PARTIE 1 : LES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES	13
1. Les rhumatismes inflammatoires chroniques	14
1.1. Prévalence en France	14
1.2. Mécanismes physiopathologiques et facteurs	15
1.2.1. Polyarthrite rhumatoïde	15
1.2.2. Spondyloarthrites	17
1.2.3. Artérite à cellules géantes et pseudo-polyarthrite rhizomélique	18
1.2.4. Arthropathies microcristallines	18
2. Diagnostic des rhumatismes inflammatoires chroniques	19
2.1. Polyarthrite rhumatoïde	19
2.2. Spondyloarthrites	20
2.3. Pseudo-polyarthrite rhizomélique et artérite à cellules géantes	22
3. Évaluation de l'activité de la maladie	23
4. Prise en charge	25
4.1. Traitements non pharmacologiques	25
4.2. Traitements pharmacologiques	27
4.2.1. Corticostéroïdes	27
4.2.2. Traitements antalgiques	28
4.2.3. Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARD)	30
4.3. Le méthotrexate	31
4.4. Utilisation du méthotrexate dans les rhumatismes inflammatoires chroniques	35
4.5. Au CHU de Bordeaux	39
PARTIE 2 : OBSERVANCE MEDICAMENTEUSE, SATISFACTION ET CONNAISSANCES	43
1. Introduction	44
1.1. Observance médicamenteuse	44
1.1.1. Définition	44

1.1.2.	Conséquences d'un défaut d'observance	45
1.1.3.	Facteurs influençant l'observance.....	46
1.1.4.	Méthodes de mesure de l'observance	46
1.1.4.1.	Mesures objectives	47
1.1.4.2.	Mesures subjectives.....	48
1.2.	Satisfaction liée au traitement	49
1.2.1.	Satisfaction et observance médicamenteuse.....	49
1.2.2.	Outils de mesure	49
1.3.	Connaissances des patients à propos du méthotrexate	50
1.4.	Place du pharmacien	50
1.4.1.	Définition et place de la pharmacie clinique	50
1.4.2.	Interventions pharmaceutiques	50
1.4.3.	Exemples d'interventions pharmaceutiques.....	51
1.4.4.	Situation au CHU de Bordeaux	51
1.5.	Objectifs de ce travail	52
2.	Matériels et méthodes	53
2.1.	Revue de littérature	53
2.2.	Sélection des références bibliographiques	53
2.3.	Extraction des données	54
3.	Résultats	55
3.1.	Identification des références bibliographiques.....	55
3.2.	Observance médicamenteuse au méthotrexate.....	58
3.2.1.	Caractéristiques démographiques et schémas posologiques	58
3.2.2.	Mesure de l'observance	59
3.2.2.1.	Etudes rétrospectives et transversales	59
3.2.2.2.	Etudes prospectives	61
3.2.3.	Impact d'une non-observance sur la maladie	65
3.2.4.	Tolérance du méthotrexate.....	66

3.2.5.	Evaluation de la qualité des études.....	67
3.3.	Satisfaction des patients vis-à-vis du méthotrexate	69
3.3.1.	Caractéristiques démographiques et schémas posologiques	70
3.3.2.	Satisfaction avec le méthotrexate.....	70
3.3.3.	Evaluation de la qualité des études.....	72
3.4.	Connaissances sur le médicament	73
3.4.1.	Caractéristiques démographiques.....	73
3.4.2.	Connaissances sur le méthotrexate	74
3.4.3.	Evaluation de la qualité des études.....	77
4.	Discussion	78
4.1.	Observance médicamenteuse	78
4.2.	Satisfaction et connaissances.....	80
4.3.	Intervention pharmaceutique	81
4.4.	Limites de ce travail.....	81
	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	82
	Annexes	83
	Annexe 1 : Stratégie de recherche pour l'observance dans la polyarthrite rhumatoïde.....	83
	Annexe 2 : Stratégie de recherche pour l'observance dans les spondyloarthrites.....	83
	Annexe 3 : Stratégie de recherche pour l'observance dans la PPR et l'ACG.....	84
	Annexe 4 : Stratégie de recherche pour la satisfaction dans la polyarthrite rhumatoïde.....	84
	Annexe 5 : Stratégie de recherche pour la satisfaction dans les spondyloarthrites.....	85
	Annexe 6 : Stratégie de recherche pour la satisfaction dans la PPR et l'ACG.....	85
	Références bibliographiques.....	86

Index des figures

Figure 1 Réponses immunes adaptative et innée dans la PR [McInnes et al. N Engl J Med. 2011]	17
Figure 2 Liste des médicaments biologiques (et leurs cibles thérapeutiques) disponibles dans la prise en charge des rhumatismes inflammatoires chroniques [COFER 7ème édition].....	30
Figure 3 Cascades intracellulaires inhibées par le méthotrexate. DHFR : dihydrofolate réductase. MTHFR : méthylènetétrahydrofolate réductase. TYMS : thymidylate synthase. ATIC : 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide formyltransferase/IMP cyclohydrolase. [Cronstein et al. Nat Rev Rheumatol. 2020.].....	32
Figure 4 Algorithme de prise en charge de la PR selon les recommandations de 2019 de l'EULAR [Smolen et al. Ann Rheum Dis. 2020].....	37
Figure 5 Stratégie thérapeutique dans les spondyloarthrites. * Actuellement en première intention en général. ** Dans certains cas particuliers [COFER 7ème édition]	38
Figure 6 Proportions de patients RIC/non RIC entrés en hôpital de jour, en hospitalisation conventionnelle ou vus en consultation en novembre 2021.....	40
Figure 7 Traitements reçus par les patients RIC venus en HDJ rhumatologie au CHU de Bordeaux en novembre 2021	41
Figure 8 Traitements reçus par les patients RIC hospitalisés en rhumatologie au CHU de Bordeaux en novembre 2021	41
Figure 9 Traitements reçus par les patients RIC vus en consultation en rhumatologie au CHU de Bordeaux entre le 1er et le 10 novembre 2021	42
Figure 10 Résumé de la revue de littérature de l'observance médicamenteuse dans les bases de données Embase et Pubmed.....	55
Figure 11 Résumé de la revue de littérature de la satisfaction au traitement dans les bases de données Embase et Pubmed.....	56
Figure 12 Résumé de la revue de littérature des connaissances dans la base de données Embase	57

Index des tableaux

Tableau 1 Données de prévalence et caractéristiques démographiques (sexe et âge) des principaux RIC.....	15
Tableau 2 Critères diagnostics selon les recommandations de la SFR.....	20
Tableau 3 Résumé des principales caractéristiques cliniques, biologiques et radiographiques des différentes spondyloarthrites.....	21
Tableau 4 Résumé des principales caractéristiques cliniques, biologiques et radiographiques de la PPR et de l'ACG.....	22
Tableau 5 Antalgiques nociceptifs utilisés en rhumatologie selon l'intensité de la douleur.....	29
Tableau 6 Utilisation du MTX dans la prise en charge des RIC	39
Tableau 7 Termes de recherche utilisés dans les bases de données Embase et Pubmed.....	53
Tableau 8 Résumé des schémas posologiques des études incluses dans l'analyse d'observance - NR : non renseigné.....	59
Tableau 9 Résumé des données d'observance recueillies dans les 11 études incluses. * score MMAS-S (la proportion de patients non-observants n'est pas renseignée). § biais statistique (attrition importante).	64
Tableau 10 Evaluation des différents paramètres qualité des études incluses évaluant l'observance. +/- : qualité adéquate mais qui présente un ou plusieurs aspects négatifs avec peu d'impact sur les résultats.....	69
Tableau 11 Evaluation des différents paramètres qualité des études incluses étudiant la satisfaction. +/- : qualité adéquate mais qui présente un ou plusieurs aspects négatifs avec peu d'impact sur les résultats	72
Tableau 12 Résumé des schémas posologiques des études incluses dans l'analyse des connaissances - NR : non renseigné	73
Tableau 13 Proportion de réponses correctes en fonction du domaine d'évaluation – NA : non applicable, c'est-à-dire non évalué dans l'étude. * $p < 0,05$ (entre la première et la dernière évaluation)	76
Tableau 14 Proportion de réponses correctes en fonction du type d'effet indésirable et de l'utilisation de l'acide folique – NA : non applicable, c'est-à-dire non évalué dans l'étude. * $p < 0,05$ (entre la première et la dernière évaluation)	76
Tableau 15 Evaluation des différents paramètres qualité des études incluses évaluant les connaissances sur le méthotrexate. +/- : qualité adéquate mais qui présente un ou plusieurs aspects négatifs avec peu d'impact sur les résultats.	77

Abréviations

ACG : artérite à cellules géantes

ACPA : auto-anticorps anti-protéines citrullinées

ACR : *American College of Rheumatology*

ADA : *Anti-Drug Antibodies*

ALD : Affection Longue Durée

AIJ : arthrite idiopathique juvénile

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATIC : 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide formyltransferase/IMP cyclohydrolase

CDAI : *Clinical Disease Activity Index*

CRP : protéine C-réactive

CS : corticostéroïdes

CQR : *Compliance Questionnaire for Rheumatology*

DAS28 : *Disease Activity Score 28*

DHFR : dihydrofolate reductase

DMARD : *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*

bDMARD : biological DMARD

csDMARD : conventional synthetic DMARD

tsDMARD : targeted synthetic DMARD

EMF : *Electronic Monitoring Feedback*

EULAR : *European Alliance of Associations for Rheumatology*

EVA : échelle visuelle analogique

FDA : *Food and Drug Administration*

FR : facteur rhumatoïde

HAQ : *Health Assessment Questionnaire*

MARS-5 : *Medication Adherence Report Scale*

MEMS : *Medication Events Monitoring System*

MeSH : *Medical Subject Headings*

MKQ : *Methotrexate Knowledge Questionnaire*

MMAS : *Morisky Medication Adherence Scale*

MPR : *Medication Possession Ratio*

MTX : méthotrexate

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PDC : *Proportion of Days Covered*

PO : *per os*

PPR : pseudo-polyarthrite rhizomélisque

PR : polyarthrite rhumatoïde

PRISMA : *Preferred Reporting Items for Systemic Reviews and Meta-Analysis*

RIC : rhumatisme inflammatoire chronique

SA : spondyloarthrite ankylosante

SATMED-Q® : *Treatment Satisfaction with Medicines Questionnaire*

SC : sous-cutané

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

SFR : Société Française de Rhumatologie

SpA : spondyloarthrites

TYMS : thymidylate synthase

TSMQ : *Treatment Satisfaction Questionnaire of Medication*

VS : vitesse de sédimentation

INTRODUCTION

Les rhumatismes inflammatoires chroniques correspondent à des maladies caractérisées par une atteinte inflammatoire des articulations et/ou du rachis, durables dans le temps, potentiellement destructrices et généralement douloureuses. La prise en charge de ces pathologies auto-immunes est multidisciplinaire ; le traitement médicamenteux en représente une partie et conditionne considérablement l'évolution de ces pathologies.

En France, 54% des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sont traités par *conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs* (csDMARD) : parmi eux, 49% sont traités par méthotrexate (1).

Pour que l'efficacité du traitement soit optimale, il est recherché une participation active du patient dans sa prise en charge. Cela inclut une bonne observance au traitement. Or, en 2003, l'OMS estime que seulement 50% des patients atteints de maladies chroniques prennent correctement leur traitement (2). Une mauvaise observance peut entraîner une dégradation de la qualité de vie par progression de la maladie ainsi qu'une augmentation de la fréquence des hospitalisations nécessitant une intensification thérapeutique.

Une amélioration de cette observance devient un enjeu majeur de santé publique et la mise en place d'un entretien pharmaceutique nous semble être une solution adaptée pour tenter de guider au mieux le patient dans sa prise en charge médicamenteuse.

L'objectif de ce travail est, au travers de la réalisation d'une revue de littérature, d'explorer les connaissances dont nous disposons à l'heure actuelle concernant l'observance, la satisfaction et les connaissances des patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques sur le méthotrexate.

PARTIE 1 : LES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES

1. Les rhumatismes inflammatoires chroniques

Les rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) sont des maladies caractérisées par une atteinte inflammatoire des articulations et/ou du rachis. Cette atteinte peut provoquer des déformations et une destruction osseuse et articulaire à l'origine d'un handicap fonctionnel. Ces maladies peuvent également se manifester au niveau extra-articulaire (ophtalmologique, cardiaque, digestif, cutané ou pulmonaire).

Elles sont aujourd'hui prises en charge par des moyens pharmacologiques (principalement par les DMARD) et non pharmacologiques (kinésithérapie, chirurgie, psychologie) qui permettent de soulager les patients et d'en réduire l'impact quotidien.

Les principaux rhumatismes inflammatoires chroniques retrouvés sont :

- la polyarthrite rhumatoïde (PR) ;
- le groupe des spondyloarthrites (SpA) ;
- la pseudo-polyarthrite rhizomélisque (PPR) et l'artérite à cellules géantes (ACG) ;
- l'arthrite idiopathique juvénile (AIJ) ;
- les arthropathies microcristallines.

1.1. Prévalence en France

D'après les données de l'assurance maladie de 2017, 600 000 personnes dont 4 000 enfants et adolescents sont pris en charge en ALD (affection longue durée) pour ces maladies (3) ; ce nombre tend à augmenter chaque année.

Certains de ces rhumatismes inflammatoires chroniques sont considérés comme des maladies rares. Ainsi, les données épidémiologiques de ces maladies sont peu nombreuses et parfois anciennes. Le tableau 1 en résume les principales caractéristiques.

	Prévalence en France (2017)	Sexe ratio	Age de survenue
<i>Polyarthrite rhumatoïde (1) (3)</i>	0,58% annuelle soit 243 800 personnes	Femmes : 0,8% Hommes : 0,35%	La fréquence augmente avec l'âge
<i>Spondyloarthrites (4)</i>	0,3% soit 182 100 personnes	Prédominance masculine discrète	Pic de fréquence entre 30 et 50 ans
<i>Arthrite idiopathique juvénile (3) (5)</i>	4 000 enfants toutes formes confondues	Variable selon les formes	< 16 ans
<i>Pseudopolyarthrite rhizomélique et artérite à cellules géantes (6) (7)</i>	Fréquence PPR 3 à 10 fois supérieure à l'ACG. Une PPR se complique d'une ACG dans 15% des cas.	Touche 3 femmes pour 1 homme	Généralement > 50 ans Pic de fréquence à 70-80 ans
<i>Arthropathies microcristallines (7)</i>	Goutte (forme la plus fréquente) : 0,9%	Prédominance masculine	> 35 ans

Tableau 1 Données de prévalence et caractéristiques démographiques (sexe et âge) des principaux RIC

1.2. Mécanismes physiopathologiques et facteurs

1.2.1. Polyarthrite rhumatoïde

L'initiation de la pathogenèse n'est aujourd'hui pas connue. Cependant, de nombreux facteurs ont été mis en cause dans cette maladie (8) :

- **Génétiques** : les gènes prédisposants sont nombreux à avoir été étudiés. Le gène HLA-DRB1 est le premier dont on a démontré l'impact dans la susceptibilité à la polyarthrite rhumatoïde et reste aujourd'hui le gène avec le lien cause-effet le mieux décrit.
- **Environnementaux** : certains pathogènes bactériens et viraux, comme l'EBV, le CMV voire *Escherichia coli*, ainsi que le microbiote gastro-intestinal peuvent être impliqués dans le développement de la polyarthrite rhumatoïde. De plus, Rosenman *et al* (9) a montré, lors d'une étude rétrospective, une association entre l'exposition aux particules de silice et la polyarthrite rhumatoïde.
- **Démographiques** : parmi ces caractéristiques, on retrouve notamment le sexe (incidence plus élevée chez les femmes), le tabac (en particulier chez des personnes génétiquement prédisposées) et l'obésité.

D'origine auto-immune, la polyarthrite rhumatoïde implique tant la réponse adaptative humorale que la réponse innée.

Réponse adaptative humorale :

Les cellules dendritiques (cellules présentatrices d'antigène ou CPA) présentes dans les tissus lymphoïdes sont responsables d'une activation des lymphocytes Th1 et Th17. Celle-ci conduit à une prolifération et à une activation des lymphocytes B (CD20 +) qui vont alors migrer dans la région synoviale où ils sont responsables de la synthèse d'auto-anticorps (facteur rhumatoïde ou FR et anticorps anti-peptides citrullinés ou ACPA), causant une inflammation articulaire.

Réponse immune innée :

Faisant intervenir les macrophages, les mastocytes et les lymphocytes NK (*natural killer*) présents dans la synovie, elle est à l'origine de la synthèse de molécules pro-inflammatoires parmi lesquelles on retrouve les cytokines IL-1, IL-6 et TNF- α . Ces dernières sont responsables de l'activation des synoviocytes, eux-mêmes responsables de la destruction cartilagineuse par production de métalloprotéinases, de l'entretien de l'inflammation, de l'activation des ostéoclastes responsables de l'érosion osseuse et cartilagineuse, ainsi que de l'apoptose de chondrocytes impliqués dans l'équilibre de la matrice extra-cellulaire (fig. 1) (8) (10).

Les promoteurs de l'inflammation (cytokines, cellules et complexes immuns) peuvent aussi se retrouver dans la circulation générale et être à l'origine des complications extra-articulaires de la polyarthrite rhumatoïde. Cette atteinte auto-immune non spécifique d'organe classe la polyarthrite rhumatoïde dans les connectivites.

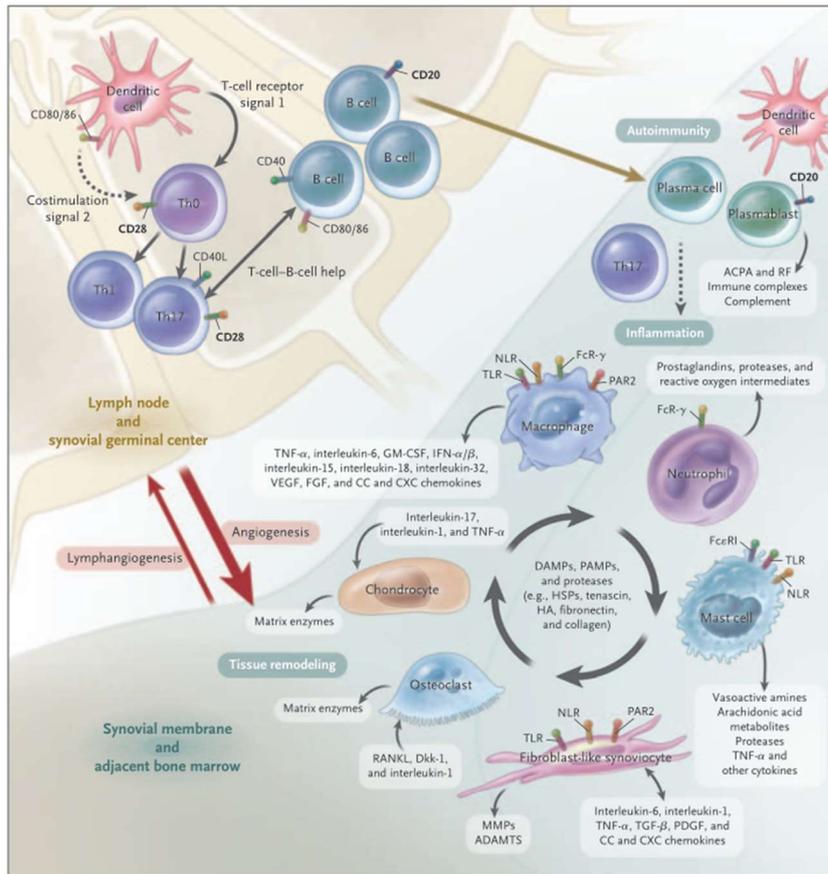


Figure 1 Réponses immunes adaptative et innée dans la PR [McInnes et al. N Engl J Med. 2011]

1.2.2. Spondyloarthrites

La physiopathologie moléculaire des spondyloarthrites reste encore mal connue et relève principalement d'hypothèses qui reposent sur la mise en évidence de facteurs de risque (11) :

- Terrain génétique : la susceptibilité génétique des spondyloarthrites est depuis longtemps démontrée. Le gène présentant la plus grande force d'association est le HLA-B27 qui se retrouve chez 80-90% des personnes avec une forme axiale. L'association de ce gène aux autres formes de spondyloarthrite n'a pas été démontrée de façon certaine. Mais on retrouve également d'autres gènes impliqués, comme le gène du récepteur à l'IL-23 ou encore le gène ERAP1.
- Antécédent d'infection gastro-intestinale ou uro-génitale, impliquant d'une part le microbiote intestinal et d'autre part le gène HLA-B27. Cette molécule du CMH de type 1 présenterait des peptides pathogènes analogues à des protéines du soi à l'origine d'une auto-immunité.
- Stress mécanique : des études sur un modèle murin ont démontré un rôle du stress mécanique sur les membres inférieurs, notamment au niveau du tendon d'Achille, sur le développement de la symptomatologie.

Cliniquement, les spondyloarthrites axiales et périphériques se caractérisent par une atteinte auto-inflammatoire des enthèses (points d'attache à l'os des tendons, ligaments ou capsules articulaires) du fait de la présence de lymphocytes T porteurs du récepteur à l'IL-23 et à l'origine de la libération de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-17, IL-22).

1.2.3. Artérite à cellules géantes et pseudo-polyarthrite rhizomélisque

Les facteurs déclenchants de ces pathologies sont mal identifiés ; il a cependant été mis en évidence un lien de causalité entre le gène du HLA-DR4 et le développement de ces maladies.

La physiopathologie semble impliquer les lymphocytes T des voies Th1 et Th17 ainsi qu'un défaut de lymphocytes T régulateurs. Un excès de production d'IL-6 semble être le principal facteur d'inflammation de ces maladies, notamment au niveau vasculaire dans les PPR sans signe clinique de vascularite et dans l'ACG (12). Les artères les plus touchées sont l'artère temporale et les artères de gros calibre, telles que l'aorte et les artères carotides.

1.2.4. Arthropathies microcristallines

Les arthropathies microcristallines ont pour origine des dépôts intra-articulaires de microcristaux calciques ou d'urate de sodium. Ces dépôts peuvent être asymptomatiques, responsables d'accès inflammatoires aigus ou d'arthropathies chroniques. La goutte, forme la plus fréquente d'arthropathie microcristalline, est associée à un syndrome métabolique ou, plus rarement, à une enzymopathie ou à un traitement hyper-uricémiant (anti-calcineurines, antituberculeux par exemple). Leur prise en charge est assurée par des traitements hypo-uricémiants voire des anti-IL-1 ; le méthotrexate n'a, quant à lui, pas sa place dans la thérapeutique (7).

2. Diagnostic des rhumatismes inflammatoires chroniques

Ils ont une présentation clinique (articulaire et extra-articulaire), biologique et radiographique variable d'une maladie à l'autre. Ainsi, le diagnostic sera posé en fonction de ces trois dimensions.

2.1. Polyarthrite rhumatoïde

Diagnostic clinique :

Elle se caractérise par une atteinte articulaire inflammatoire bilatérale et symétrique, principalement des articulations des extrémités (mains, poignets, chevilles, pieds). Cette atteinte se manifeste généralement par des gonflements douloureux des articulations touchées. En absence de prise en charge, ces gonflements peuvent évoluer vers des déformations ostéo-articulaires, heureusement rares aujourd'hui avec la précocité du diagnostic et l'arsenal thérapeutique existant (7). En effet, la SFR recommande de poser le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde moins de 6 semaines après le début des symptômes (13).

Les patients peuvent également présenter des atteintes extra-articulaires : elles se manifestent à la phase d'état, c'est-à-dire à une phase avancée de la maladie, et constituent un facteur de sévérité. Différents signes peuvent être retrouvés :

- Des signes généraux (fébricule, asthénie, troubles du sommeil),
- Un syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire (10 à 30% des cas),
- Des nodules rhumatoïdes (10 à 20% des cas) qui sont des formations sous-cutanées indolores,
- Des manifestations pleuro-pulmonaires avec principalement une pneumopathie interstitielle diffuse potentiellement sévère,
- Des atteintes cardio-vasculaires : la polyarthrite rhumatoïde est associée à une surmortalité cardio-vasculaire (maladie coronarienne ou accident vasculaire cérébral) (1).

Diagnostic biologique :

Les principaux arguments biologiques recherchés sont une élévation de la protéine C-réactive (CRP) et de la vitesse de sédimentation (VS) ainsi que la recherche d'auto-anticorps (FR et ACPA). La présence d'auto-anticorps est considérée comme un signe de mauvais pronostic de la maladie.

Outre ces paramètres, un bilan complet (rénal, hépatique, anticorps anti-nucléaires) est réalisé afin d'établir un diagnostic différentiel.

Diagnostic radiologique :

L'imagerie est un troisième argument diagnostic : une radiographie des extrémités et de toute autre articulation atteinte sera faite afin de rechercher des signes d'érosion osseuse typiques de la polyarthrite rhumatoïde.

Une échographie des articulations peut être réalisée afin de rechercher une synovite en cas de doute clinique sur une atteinte articulaire mais ne constitue pas à lui seul un critère diagnostic.

Clinique	Biologique	Imagerie
Gonflements articulaires bilatéraux et symétriques Raideur matinale > 30 minutes Douleurs à la pression transverse des mains et des pieds	Bilan complet dont : CRP, VS augmentées Recherche du FR, des ACPA, anticorps anti-nucléaires	Recherche d'érosions typiques définies par une atteinte d'au moins 3 articulations des mains, des poignets et/ou des pieds.

Tableau 2 Critères diagnostics selon les recommandations de la SFR

2.2. Spondyloarthrites

Il n'existe pas de critères diagnostic précis des différentes spondyloarthrites. Il s'agit plutôt d'un ensemble d'arguments principalement cliniques et de diagnostic différentiel qui conduit le rhumatologue à poser le diagnostic. La présence d'antécédents familiaux représente un premier argument à rechercher.

Diagnostic clinique :

Il repose, d'une part sur l'observation de signes ostéo-articulaires axiaux ou périphériques, et d'autre part sur la recherche de signes extra-articulaires.

La forme axiale, ou spondyloarthrite ankylosante (SA), est définie par syndrome pelvi-rachidien correspondant à une enthésite du rachis et des sacro-iliaques. Elle se manifeste par des rachialgies et/ou des fessalgies présentes depuis plus de 3 mois, associées à une raideur matinale.

Le tableau clinique des formes périphériques est plus varié avec oligoarthrite (asymétrique et touchant aussi bien les grosses articulations que les extrémités), enthésite (préférentiellement au niveau du membre inférieur) ou encore dactylite (inflammation des doigts et/ou des orteils).

Les signes extra-articulaires se retrouvent aussi bien dans la spondyloarthrite ankylosante que dans les formes périphériques : l'uvéite, fréquente et potentiellement sévère, doit être dépistée et surveillée ; une entérocolopathie inflammatoire doit faire rechercher une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique. Plus spécifiquement, le rhumatisme psoriasique est souvent associé à un psoriasis cutané, inaugural ou synchrone des symptômes articulaires.

Une bonne réponse clinique aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) est également un élément diagnostique des spondyloarthrites.

Diagnostic biologique :

Le bilan biologique est aspécifique : la CRP et la VS ne sont pas systématiquement augmentés. De même, le HLA-B27 n'est pas retrouvé chez tous les patients et n'a d'intérêt qu'en cas de doute diagnostique.

Diagnostic radiologique :

La plupart des techniques d'imagerie présentent peu d'intérêt dans le diagnostic des spondyloarthrites. Seule la radiographie permet de visualiser des atteintes capables d'orienter le diagnostic : pour la recherche de sacro-iliite dans la spondyloarthrite ankylosante ; et pour la visualisation d'une image évocatrice associant des lésions destructrices et des lésions reconstructrices dans le rhumatisme psoriasique.

	Clinique	Biologie	Imagerie
<i>Spondyloarthrite ankylosante</i>	Syndrome pelvi-rachidien	CRP/VS : peuvent être normaux HLA-B27 : recherché si doute diagnostique	Radiographie : sacro-iliite
<i>Formes périphériques (autres que le rhumatisme psoriasique)</i>	Oligoarthrite asymétrique, enthésite, dactylite		Peu d'intérêt
<i>Rhumatisme psoriasique</i>	Association d'un psoriasis cutané, inaugural ou synchrone		Radiographie : association de lésions destructrices et reconstructrices

Tableau 3 Résumé des principales caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques des différentes spondyloarthrites

2.3. Pseudo-polyarthrite rhizomélique et artérite à cellules géantes

Malgré une présentation clinique très différente, la PPR et l'ACG sont deux pathologies étroitement liées : environ 40% des patients atteints d'ACG présente des signes de PPR (14). Le diagnostic est basé sur une association de signes cliniques et d'un syndrome inflammatoire biologique, ainsi que d'une part d'imagerie dans le cas de l'ACG.

Diagnostic clinique :

La PPR se manifeste plutôt par des signes ostéo-articulaires tels que des arthromyalgies inflammatoires, généralement bilatérales et symétriques, avec une raideur matinale > 60 minutes. Ces douleurs sont localisées au niveau des ceintures scapulaire et pelvienne et touchent rarement les autres articulations. La présence d'une asthénie et d'une anorexie est fréquemment associée. Le diagnostic de la PPR est différentiel par exclusion des autres pathologies rhumatismales compatibles avec le tableau clinique (polyarthrite rhumatoïde, spondyloarthrites, rhumatismes microcristallins).

L'ACG est une vascularite ; sa symptomatologie est principalement vasculaire. On retrouve des céphalées unilatérales, nocturnes et matinales ; une hyperesthésie du cuir chevelu ; une claudication de la langue et de la mâchoire ; des douleurs sur le trajet des artères temporales ; une baisse de l'acuité visuelle (signe d'urgence).

Diagnostiques biologique et radiologique :

Au niveau biologique, ces maladies sont marquées par un syndrome inflammatoire important : la CRP est généralement supérieure à 40mg/L.

L'imagerie n'a d'intérêt que pour le diagnostic de l'ACG : une échographie-doppler des axes vasculaires permet de mettre en évidence le signe du halo, signe pathognomonique lorsqu'il est associé à des signes vasculaires.

	Clinique	Biologie	Imagerie
<i>Pseudo-polyarthrite rhizomélique</i>	Arthromyalgies inflammatoires Asthénie, anorexie, amaigrissement	Syndrome inflammatoire marqué : CRP > 40 mg/L	Dépistage et diagnostic de l'ACG. Echographie-doppler des axes vasculaires : signe du halo.
<i>Artérite à cellules géantes</i>	Signes d'atteinte vasculaire		

Tableau 4 Résumé des principales caractéristiques cliniques, biologiques et radiographiques de la PPR et de l'ACG

3. Évaluation de l'activité de la maladie

Cette évaluation est réalisée lors du diagnostic et tout au long du suivi de la maladie : elle permet une estimation de l'activité, la recherche de facteurs pronostic, d'établir des objectifs thérapeutiques et, si besoin, d'ajuster le traitement.

Il existe aujourd'hui de nombreux scores d'activité validés qui prennent en compte les aspects cliniques, biologiques et/ou radiographiques de la maladie. Tous ces scores ne sont cependant pas équivalents.

Polyarthrite rhumatoïde

Au cours du diagnostic, le rhumatologue va évaluer le pronostic de la maladie. Les facteurs de mauvais pronostic sont la présence d'érosions osseuses précoces, un syndrome inflammatoire biologique (CRP, VS) élevé, un nombre élevé d'articulations gonflées et la présence de FR ou d'ACPA à un niveau élevé (≥ 3 fois la normale).

Ce pronostic a son importance dans les décisions thérapeutiques et dans la définition de l'objectif à atteindre. L'existence des scores d'activité permet d'obtenir des critères chiffrés utiles pour définir cet objectif thérapeutique.

En France, le score d'activité le plus utilisé est le DAS28 (*Disease Activity Score 28*). Il tient compte, au niveau clinique, du nombre d'articulations douloureuses (évalué sur 28 articulations : mains, poignets, coudes, épaules, pieds et genoux) et, au niveau biologique, du syndrome inflammatoire (VS ou CRP). Calculé en fonction de la VS (DAS28-VS), il est défini comme suit :

Rémission	DAS28 < 2,6
Faiblement active	$2,6 \leq \text{DAS28} \leq 3,2$
Modérément active	$3,2 < \text{DAS28} \leq 5,1$
Très active	> 5,1

Cependant, les recommandations EULAR et ACR retiennent deux autres scores, moins permissifs que le DAS28 pour la définition de la rémission :

- La rémission booléenne : le nombre d'articulations douloureuses, le nombre d'articulations gonflées, l'EVA et la CRP (en mg/mL) doivent tous être ≤ 1 .
- Le *Simplified Disease Activity Index* ou SDAI : la rémission est définie pour un score $\leq 3,3$.
- Le *Clinical Disease Activity Index* ou CDAI : la rémission est définie pour un score $\leq 2,8$.

En attendant l'obtention de la rémission, voire d'une faible activité de la maladie, le suivi et la réévaluation de la maladie ont lieu tous les 1 à 3 mois. Quand le patient est en rémission durable, le suivi peut être fait tous les 3 à 6 mois.

Outre les scores d'activité, le suivi permet d'évaluer la tolérance au traitement mis en place et de surveiller l'évolution et/ou l'apparition de manifestations extra-articulaires et de comorbidités. Ce suivi est principalement clinique et biologique (CRP, VS, hémogramme, bilans rénal, hépatique lipidique, glycémique).

Le suivi radiologique est moins fréquent et adapté à l'activité de la maladie : il est effectué généralement tous les 6 mois la première année puis tous les ans.

Spondyloarthrites

L'évolution des spondyloarthrites est très variable d'un individu à un autre. Les facteurs qui peuvent orienter le pronostic vers une évolution défavorable de la maladie sont un tabagisme actif, un début de la maladie précoce (≤ 16 ans), une faible efficacité voire une résistance aux AINS ou une coxite.

Afin de quantifier l'évolution de la maladie, il existe plusieurs scores dont l'utilisation dépendra du type de spondyloarthrite :

- L'ASDAS (*Assessment of Spondyloarthritis Disease Activity Score*) : score clinico-biologique utilisé pour les formes axiales. Un score $< 1,3$ définit une maladie inactive.
- Le BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) : score clinique pour les formes axiales ; aujourd'hui moins utilisé que l'ASDAS.
- Des variantes du DAS pour les formes à prédominance périphérique sont recommandées par la SFR (15).
- Le DAPSA (*Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis*) : utilisé pour l'arthrite psoriasique.

Ces scores peuvent également servir à poser l'indication de biothérapies.

Le suivi clinique de la maladie est fonction de son évolutivité. Il est en général réalisé tous les 3 à 6 mois et évalue l'ensemble des atteintes articulaires et extra-articulaires.

Le suivi biologique est régulier avec évaluation de la CRP et/ou de la VS ainsi que d'autres paramètres selon le traitement dont bénéficie le patient (fonction rénale lors d'un traitement par AINS par exemple).

Le suivi radiologique est quant à lui réalisé tous les 2 à 3 ans.

PPR et ACG

Ces pathologies sont d'évolution généralement favorable en 12 à 24 mois. Cependant, il existe un risque de rechutes ; celles-ci peuvent être parfois tardives (jusqu'à 10 ans après traitement). Les rechutes peuvent notamment être liées à la décroissance de la corticothérapie (20-50%) lorsqu'elle est trop rapide, qu'il y a une mauvaise observance ou que cela génère une poussée de la maladie.

Le suivi de l'activité de la maladie est difficile en l'absence d'outils et de marqueurs consensus. Néanmoins, un suivi régulier est recommandé sur le plan clinique, biologique et même de l'imagerie.

4. Prise en charge

La prise en charge des rhumatismes inflammatoires chroniques intègre différents aspects non pharmacologiques et dispose de nombreux traitements pharmacologiques. Les médicaments utilisés peuvent être répartis en deux catégories : les traitements symptomatiques incluant principalement les corticostéroïdes et les antalgiques ; et les traitements de fond avec les DMARD.

4.1. Traitements non pharmacologiques

Réadaptation fonctionnelle

Les rhumatismes inflammatoires chroniques ayant un fort impact sur la qualité de vie des patients, une part importante est donnée à la prise en charge fonctionnelle, notamment grâce à la kinésithérapie, à l'ergothérapie ou à la pédicurie-podologie. Ces disciplines ont une place centrale dans le traitement des patients (16). Elles ont pour objectif de sensibiliser les patients avec différents exercices permettant de diminuer la douleur, d'améliorer les capacités fonctionnelles et de limiter le risque de poussée. L'objectif est de permettre aux patients de mieux gérer leur maladie au quotidien et ainsi d'améliorer leur qualité de vie (17).

De plus, la réadaptation fonctionnelle permet de limiter les risques cardio-vasculaires.

Chirurgie

Les patients ayant des atteintes importantes peuvent avoir recours à la chirurgie. Son utilisation est à l'heure actuelle moins fréquente grâce aux nombreuses alternatives thérapeutiques disponibles. Elle permet un traitement des douleurs réfractaires et une prise en charge du handicap fonctionnel lorsque la réadaptation fonctionnelle ne le permet pas (18) (19).

Gestion des comorbidités et règles hygiéno-diététiques

Les rhumatismes inflammatoires chroniques sont généralement marqués par de possibles complications extra-articulaires pouvant toucher de nombreux organes différents : le dépistage et la prise en charge de ces complications ne doivent pas être négligés. Les règles hygiéno-diététiques sont particulièrement importantes dans la prévention des comorbidités cardio-vasculaires chez ces patients présentant un risque équivalent à celui des diabétiques : alimentation équilibrée, activité physique et arrêt du tabac (1) (4) (13).

Mesures de soutien psychologique, social et professionnel

Il existe aujourd'hui en France de nombreuses associations de malades auxquelles peuvent se référer les patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique.

Education thérapeutique

Les recommandations EULAR et de la SFR accordent une importance particulière à l'éducation thérapeutique, tant sur la maladie que sur sa prise en charge : cela permet d'améliorer les connaissances des patients et de favoriser leur autonomisation dans la gestion quotidienne de la maladie (13) (18) (20).

Elle est pluridisciplinaire et implique plusieurs spécialités médicales (rhumatologues et chirurgiens notamment), les infirmières spécialisées de rhumatologie ou encore les spécialités fonctionnelles comme les kinésithérapeutes. Les spécialités pharmaceutiques ne sont pas mentionnées dans les recommandations en rhumatologie mais des études dans d'autres pathologies montrent l'intérêt de leur implication dans l'éducation thérapeutique médicamenteuse des patients (21) (22).

4.2. Traitements pharmacologiques

4.2.1. Corticostéroïdes

Mécanismes d'action et indications

Ces molécules dérivées de l'hydrocortisone physiologique agissent par régulation positive ou négative de la transcription de nombreux gènes. Cette interaction conduit à une grande variété d'effets dépendants des cellules et tissus. Leurs activités anti-inflammatoire puissante et immunosuppressive sont à l'origine de leurs principales indications thérapeutiques. Les corticoïdes ont également de nombreux effets sur différents métabolismes, l'homéostasie hydro-électrolytique, la fonction tubulaire rénale, l'homéostasie osseuse ou glycémique. Ces derniers expliquent très souvent l'apparition des nombreux effets indésirables (23).

Les effets anti-inflammatoire et immunosuppresseur sont médiés par une vasodilatation, un œdème, une migration des leucocytes, une diminution des médiateurs de l'inflammation (cytokines, protéines, enzymes, radicaux libres), une induction de cytokines anti-inflammatoires ainsi qu'à l'apoptose des lymphocytes et à une inhibition de la prolifération cellulaire (24).

Les corticoïdes sont aujourd'hui largement utilisés dans tous les domaines médicaux, dont la rhumatologie : on les retrouve en première ligne du traitement des rhumatismes inflammatoires chroniques.

Posologies et modalités d'administration

Les dernières recommandations de la SFR préconisent l'utilisation de corticostéroïdes (CS) par voie orale en première intention dans la polyarthrite rhumatoïde, en attendant l'efficacité du traitement de fond (13). Les doses utilisées sont en générales faibles : inférieures à 7,5 mg/jour de prednisone (25). La corticothérapie faible dose est également le traitement de première intention dans la pseudo-polyarthrite rhizomélisque. Elle peut aussi être utilisée dans les spondyloarthrites périphériques.

La corticothérapie forte dose par voie orale est, quant à elle, indiquée dans l'artérite à cellules géantes : c'est un traitement d'urgence. Elle peut être précédée d'une dose de charge par méthylprednisolone par voie intraveineuse. Les doses utilisées sont généralement de l'ordre de 0,7 à 1mg/kg/jour de prednisone (7) (14).

Les corticostéroïdes peuvent également être administrés par voie intra-articulaire en traitement adjoind aux médicaments systémiques des rhumatismes inflammatoires chroniques pour un effet anti-inflammatoire local au niveau d'articulations particulièrement douloureuses (7).

Effets indésirables

Leur action sur de nombreux systèmes de l'organisme est à l'origine de nombreux effets indésirables, réversibles ou non : diabète, prise de poids, hypertension, œdèmes, fragilité cutanée, glaucome, ulcère peptique, augmentation du risque d'infections virales et bactériennes, troubles de l'humeur, ostéoporose ou encore fractures (26) (27).

Ils peuvent aussi exercer un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Un arrêt brutal du médicament, après une période prolongée de traitement, peut occasionner une insuffisance corticotrope responsable de malaise, dépression, anorexie, myalgies, arthralgies (27). C'est pourquoi, il est recommandé de diminuer et, si possible, d'arrêter la corticothérapie le plus tôt possible (13) et de façon progressive.

Chez les patients corticodépendants, la recherche d'une diminution de la dose quotidienne ou l'arrêt de la corticothérapie se traduit par une nouvelle poussée inflammatoire : une étude de cohorte qui a suivi des patients atteints de PR pendant 5 ans a observé que 38,5% des patients ont été traités pendant au moins 1 an par corticothérapie et que 11,2% d'entre eux ont eu des corticostéroïdes pendant toute la période de suivi (28).

4.2.2. Traitements antalgiques

Outre la prise en charge non pharmacologique précédemment décrite, le traitement de la douleur dispose d'un grand nombre de médicaments utilisables. Tous n'ont pas les mêmes indications et la prise en charge sera adaptée selon le type de douleur ressentie (nociceptive, neuropathique, aigue ou chronique) et le niveau de douleur (évalué par l'échelle visuelle analogique, ou EVA, par exemple).

Antalgiques antinociceptifs

Ils sont de trois types (tableau 5). Leur utilisation est définie par l'intensité de la douleur ressentie par le patient puis évaluée grâce à différentes échelles de douleur (comme l'EVA par exemple).

Palier I	Palier II	Palier III
Douleurs légères à modérées	Douleurs modérées	Douleurs intenses
Paracétamol AINS Néfopam (Acupan®) : indiqué pour des douleurs modérées	<u>Opiïdes faibles</u> : Tramadol (seul ou en association au paracétamol) Codéine (existe uniquement en association au paracétamol) Poudre d'opium (en association au paracétamol et à la caféine : Lamaline®)	<u>Opiïdes forts</u> (principalement morphine, oxycodone et fentanyl)

Tableau 5 Antalgiques nociceptifs utilisés en rhumatologie selon l'intensité de la douleur

Prise en charge des douleurs neuropathiques

Plusieurs classes thérapeutiques peuvent être utilisées :

- Antidépresseurs : les tricycliques (et en première ligne l'amitriptyline) ainsi que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline (venlafaxine, duloxétine) sont indiqués dans le traitement des douleurs neuropathiques.
- Antiépileptiques : on y retrouve principalement la gabapentine et la prégabaline, très utilisées dans ces indications.

Cas de la kétamine

Il s'agit d'un anesthésique qui possède des propriétés antihyperalgésiantes. Son utilisation en rhumatologie est hors-AMM mais permet une épargne des opioïdes chez les patients avec des douleurs chroniques.

4.2.3. Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARD)

Ce sont les traitements de fond des rhumatismes inflammatoires chroniques et ils sont de trois types :

- Les traitements synthétiques conventionnels (*conventionnal synthetic DMARD ou csDMARD*) : outre le méthotrexate, les molécules utilisées incluent la sulfasalazine (seule molécule utilisable chez la femme enceinte), le léflunomide et dans certains cas l'hydroxychloroquine.
- Les biothérapies (*biological DMARD ou bDMARD*) : le panel des traitements biologiques est aujourd'hui très varié. Les premiers à être apparus sont les anti-TNF α , encore très utilisés aujourd'hui. Cependant, avec l'amélioration des connaissances de la physiopathologie des rhumatismes inflammatoires chroniques et l'apparition de nouvelles cibles thérapeutiques, de nombreuses autres biothérapies ont été développées ou ont vu leurs indications étendues aux maladies rhumatologiques. La figure 2 présente toutes ces molécules et leurs cibles.
- Les thérapies ciblées synthétiques (*targeted synthetic DMARD ou tsDMARD*) : d'apparition récente, les inhibiteurs de tyrosine kinase (baricitinib, filgotinib, tofacitinib, upadacitinib) sont une alternative aux biothérapies grâce à leur action inhibitrice des voies métaboliques responsables de l'expression des gènes de l'inflammation.

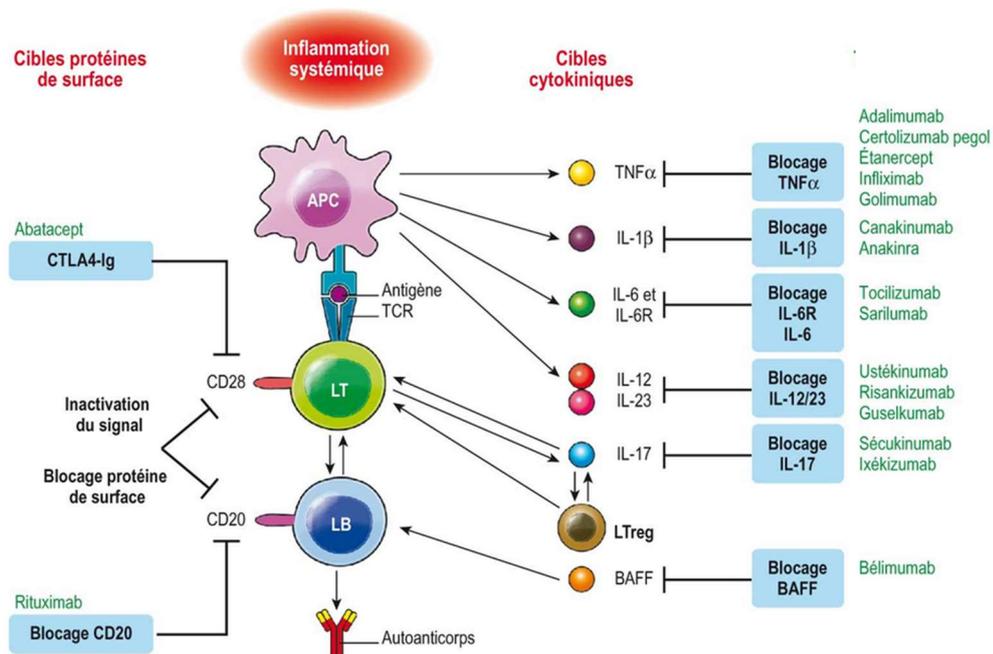


Figure 2 Liste des médicaments biologiques (et leurs cibles thérapeutiques) disponibles dans la prise en charge des rhumatismes inflammatoires chroniques [COFER 7ème édition]

4.3. Le méthotrexate

Il est initialement indiqué pour le traitement des leucémies, puis utilisé en dermatologie dans le psoriasis (29). Ce n'est que dans les années 1980 qu'ont lieu les premières études utilisant le méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde (30) (31). Il faudra attendre 1988 pour que la FDA donne son aval à l'utilisation de cette molécule dans la polyarthrite rhumatoïde. Aujourd'hui le méthotrexate est largement utilisé dans plusieurs indications rhumatologiques.

Le méthotrexate faible dose existe sous différentes formes galéniques : en comprimés pour administration par voie orale ou en seringues pour administration sous-cutanée. Ce sont les formulations utilisées dans les indications de rhumatologie. Il existe également des formes adaptées à d'autres indications, comme en oncologie (intraveineuse, intramusculaire ou intrathécale).

Mécanisme d'action

Cet analogue de l'acide folique pénètre à l'intérieur des cellules grâce aux voies de transport actif des folates. Une fois en milieu intracellulaire, il est métabolisé en dérivé polyglutamylé ne pouvant plus être excrété. Cette accumulation intracellulaire est un mécanisme lent (32). Le dérivé glutamylé est la forme à l'origine de l'activité du méthotrexate.

Son principal mécanisme d'action connu est une inhibition compétitive de la dihydrofolate réductase (DHFR) et de la thymidylate synthase (TYMS) : il bloque la synthèse *de novo* des bases puriques et pyrimidiques. Ainsi, le méthotrexate est un antimétabolite particulièrement actif sur les cellules et tissus à renouvellement rapide (cellules malignes, cellules de la lignée hématopoïétique, cellules fœtales, épithélium cutané et muqueuses).

Outre ce mécanisme, il existe de nombreuses hypothèses sur des mécanismes complémentaires pouvant expliquer l'activité du méthotrexate. On retrouve notamment une potentielle inhibition de l'ATIC, une enzyme impliquée dans la voie de dégradation de l'adénosine en inosine. Lors du blocage de cette voie, l'adénosine s'accumule et est excrétée au niveau extra-cellulaire. Elle joue un rôle de signal inhibiteur sur les cellules impliquées dans la réaction inflammatoire (effet anti-inflammatoire) et contribuera également à une diminution de l'immunisation contre les anti-TNF (33).

Ces mécanismes sont modélisés dans la figure 3.

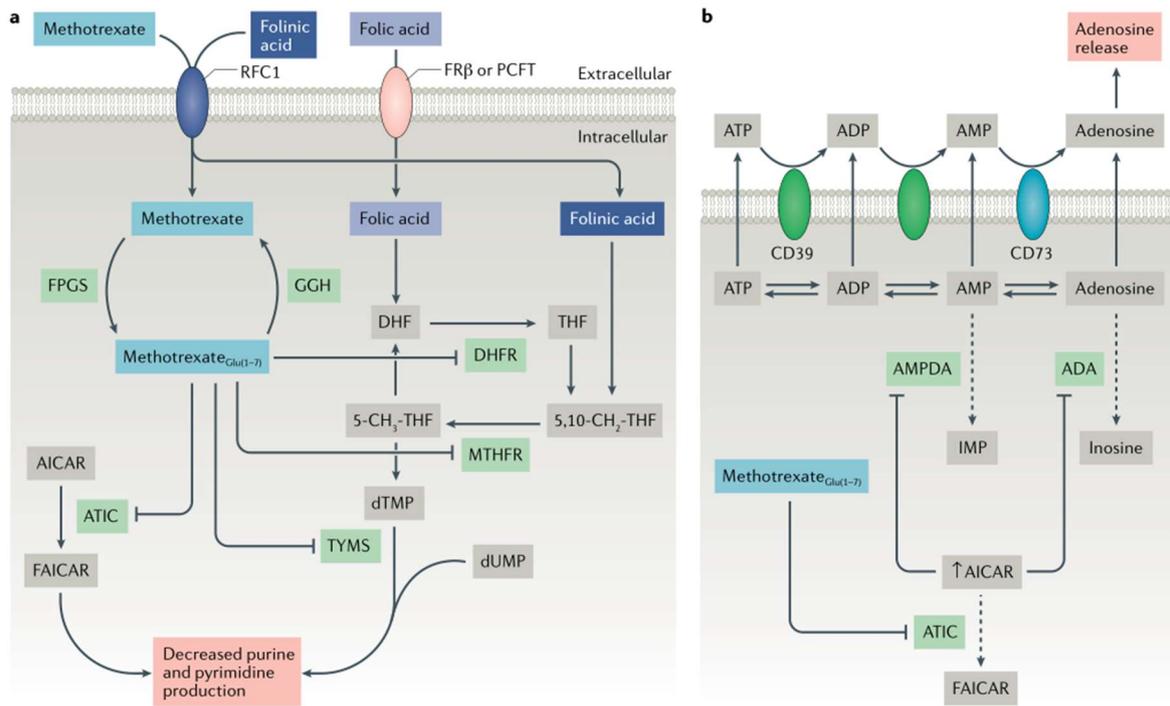


Figure 3 Cascades intracellulaires inhibées par le méthotrexate. DHFR : dihydrofolate réductase. MTHFR : méthylènetétrahydrofolate réductase. TYMS : thymidylate synthase. ATIC : 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide formyltransferase/IMP cyclohydrolase. [Cronstein et al. Nat Rev Rheumatol. 2020.]

Pharmacocinétique

La biodisponibilité *per os* est dépendante de la dose administrée car l'absorption se fait au niveau du jéjunum proximal selon un processus actif : elle varie de 60 à 90% avec un pic sérique obtenu en 1 à 2 heures (contre 30 min par voie parentérale) (34).

Une fois absorbé, environ 50% du méthotrexate se lie aux protéines plasmatiques de façon réversible. La forme libre se distribue au niveau intracellulaire : on le retrouve dans les cellules de la lignée hématopoïétique, les hépatocytes, les synoviocytes et les cellules néoplasiques.

Le méthotrexate a une persistance courte dans la circulation sanguine : environ 90% de la dose absorbée est éliminée au bout de 24 heures dans le cas d'une administration unique, principalement par les reins. Cette élimination peut être ralentie si l'administration est divisée en plusieurs prises au cours de la journée. Une minorité est éliminée dans la bile et les fèces.

Il est majoritairement éliminé sous forme inchangée avec une part importante des mécanismes tubulaires rénaux (réabsorption et sécrétion) grâce à des transporteurs ioniques comme les OAT, les OATP ou encore les OCT.

Les posologies du méthotrexate en rhumatologie varient de 5 à 30 mg/semaine : l'administration hebdomadaire est liée à l'accumulation intracellulaire du méthotrexate qui conduit à une persistance prolongée de la molécule dans l'organisme, et ce même s'il est rapidement éliminé du compartiment sanguin. Cette accumulation étant un processus lent, le méthotrexate est un médicament à action différée : c'est la raison pour laquelle il faut 4 à 8 semaines avant d'en voir les premiers effets.

Profil de tolérance et interactions médicamenteuses (35)

Le risque d'effets indésirables est important. Il a été estimé dans une méta-analyse que 65,5% des patients souffrent d'au moins un effet indésirable suite à la prise de ce médicament (36). Cependant, certains peuvent être évités ou limités par l'adaptation des modalités de prise ou par l'association à l'acide folique.

Les troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements et douleurs abdominales notamment) sont les effets indésirables les plus fréquents. Ils sont souvent la cause de l'arrêt du traitement. Un passage de la voie orale à la voie sous-cutanée pourrait en réduire la fréquence.

Ayant un potentiel néphrotoxique, le méthotrexate doit être utilisé avec prudence chez tous les patients, mais surtout chez ceux qui présentent une altération de la fonction rénale. Le risque est une aggravation de cette dernière mais aussi une augmentation des concentrations sériques de méthotrexate.

Il présente également un potentiel hépatotoxique se manifestant par une élévation des transaminases hépatiques pouvant être aggravé par la consommation d'alcool. En cas d'hépatotoxicité imputable au méthotrexate, il est préconisé de suspendre temporairement son administration ou dans certains cas de le contre-indiquer de façon définitive.

Le méthotrexate expose à un risque de cytopénie par myélosuppression. Ce risque est surtout augmenté en cas de carence en acide folique ou en cas d'hypoalbuminémie. La leucopénie et/ou neutropénie induite augmente ainsi le risque d'infections : il est par conséquent indispensable de rechercher tout foyer infectieux avant l'initiation de ce médicament.

Certains patients peuvent présenter des troubles respiratoires (toux, dyspnée par exemple), signes d'une toxicité pulmonaire. Cette atteinte peut évoluer vers une pneumopathie interstitielle.

Enfin, le méthotrexate est connu pour sa tératogénicité et son potentiel mutagène : il augmente le risque de fausse-couche ainsi que le risque de malformations d'un facteur deux par rapport à la population générale (37). C'est pourquoi, il est important pour les femmes et les hommes en âge de

procréer d'utiliser une contraception efficace ; tout projet de grossesse doit être abordé avec les équipes médicales.

Le méthotrexate est contre-indiqué en cas de grossesse, d'insuffisance rénale sévère ou lors de certaines comorbidités hépatiques et pulmonaires.

La toxicité du méthotrexate peut être majorée du fait de nombreuses interactions médicamenteuses :

- Par compétition sur la fixation aux protéines plasmatiques mais aussi au niveau du mécanisme d'action, le Bactrim® (sulfaméthoxazole/triméthoprime) est contre-indiqué en association au méthotrexate.
- Par diminution du débit sanguin au niveau rénal, ce qui peut entraîner une diminution de la clairance du méthotrexate. C'est notamment le cas avec les AINS couramment utilisés dans les maladies rhumatismales.
- Par compétition lors de l'élimination rénale du méthotrexate au niveau des transporteurs ioniques, il est contre-indiqué en association avec le probénécide (inhibiteur puissant des OAT). Des précautions sont également à prendre lors de l'utilisation d'autres substrats de ces transporteurs (pénicillines, certaines quinolones ou encore les inhibiteurs de pompe à protons) (38).
- Par addition des effets indésirables des médicaments entre eux (risque d'anémie ou d'insuffisance rénale par exemple).

4.4. Utilisation du méthotrexate dans les rhumatismes inflammatoires chroniques

Elle repose sur trois principes :

- Une diminution de l'activité de la maladie par son effet anti-inflammatoire : le méthotrexate permet une diminution de la progression radiographique, notamment chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde en phase précoce de la maladie (39). Cela se traduit par une amélioration clinique dans 50 à 80% des cas, avec une diminution du nombre d'articulations douloureuses et une amélioration de la qualité de vie. Ces résultats sont généralement obtenus pour des doses hebdomadaires d'au moins 10mg (31) (40).
- Une épargne cortisonique : les patients cortico-dépendants risquent une nouvelle poussée inflammatoire à chaque changement dans la corticothérapie. Afin de favoriser la décroissance et l'arrêt des corticoïdes et ainsi limiter leurs effets indésirables sur le long terme, certains traitements sont utilisés à visée d'épargne cortisonique : plusieurs études, dans l'ACG principalement, comparant la corticothérapie seule ou en association avec un agent d'épargne, ont montré un bénéfice sur la dose cumulée de corticoïdes et/ou le nombre de rechutes. Aujourd'hui, la molécule la plus prometteuse semble être le tocilizumab (41) (42). Le méthotrexate représente quant à lui une alternative possible mais dont les résultats sur l'épargne cortisonique sont plus mitigés, certaines études ne retrouvant pas de bénéfice à cette molécule (14).
- Une diminution de l'immunisation contre les biothérapies (bDMARD) : par leur nature protéique, les anticorps monoclonaux de tous types (même entièrement humains) peuvent être la cible du système immunitaire qui produit des anticorps anti-médicament (*Anti-Drugs Antibodies* ou ADA). Cela concerne > 20% des patients traités (43) et l'incidence augmente avec la durée de traitement. La présence d'ADA est associée à une perte d'efficacité du traitement et une augmentation du risque de réactions liées à la perfusion. De nombreuses études ont étudié l'association du méthotrexate et des anti-TNF : une diminution de l'immunisation contre l'infliximab, l'adalimumab et le golimumab dans la polyarthrite rhumatoïde et les spondyloarthrites (44) a pu être observée. Ainsi, le méthotrexate permettrait d'augmenter la durée de survie du traitement avant échappement thérapeutique. L'étanercept serait moins immunogène et les autres biothérapies utilisées en rhumatologie ont été trop peu étudiées pour pouvoir les associer à ce phénomène.

Place du méthotrexate dans la stratégie thérapeutique

- Dans la polyarthrite rhumatoïde, le méthotrexate est le DMARD de première intention.

Toutes les recommandations établies dans la polyarthrite rhumatoïde préconisent d'initier le méthotrexate dès le diagnostic (25) avec un objectif posologique de 15 à 30 mg/semaine. Cependant, s'il peut être prescrit d'emblée à la dose recherchée, il a été montrée une meilleure tolérance en augmentant progressivement les doses sur 4 à 8 semaines, avec une posologie initiale d'au moins 10 mg/semaine (13).

Le méthotrexate est généralement prescrit en comprimés dans un premier temps. En cas d'inefficacité ou d'intolérance à la forme *per os*, la voie sous-cutanée peut-être envisagée : cette voie permet une augmentation des concentrations sériques pour une même dose prescrite et limite la toxicité digestive des comprimés. Il est cependant possible qu'une intolérance à toutes les formes de méthotrexate conduise à un arrêt définitif de ce médicament.

Une réévaluation à 3 et 6 mois permet au rhumatologue de discuter l'utilisation d'un traitement de 2^{ème} ligne en absence d'amélioration clinique : il peut changer le méthotrexate pour un autre csDMARD ou opter pour un autre type de DMARD. Dans le cas d'un passage à un bDMARD ou à un tsDMARD, il est recommandé de conserver le méthotrexate en association.

En cas d'atteinte des objectifs fixés par le clinicien, c'est-à-dire l'obtention d'une rémission clinique, biologique et radiographique, un arrêt progressif du traitement peut être envisagé avec une surveillance de la réapparition de signes d'activité de la maladie. Cet arrêt des traitements se fait en plusieurs temps : les corticostéroïdes sont les premiers à être arrêtés, puis la thérapie ciblée lorsqu'elle est prescrite. L'arrêt du MTX se fera en dernier, uniquement en cas de persistance de la rémission.

La figure 4 résume la stratégie de prise en charge médicamenteuse des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (7).

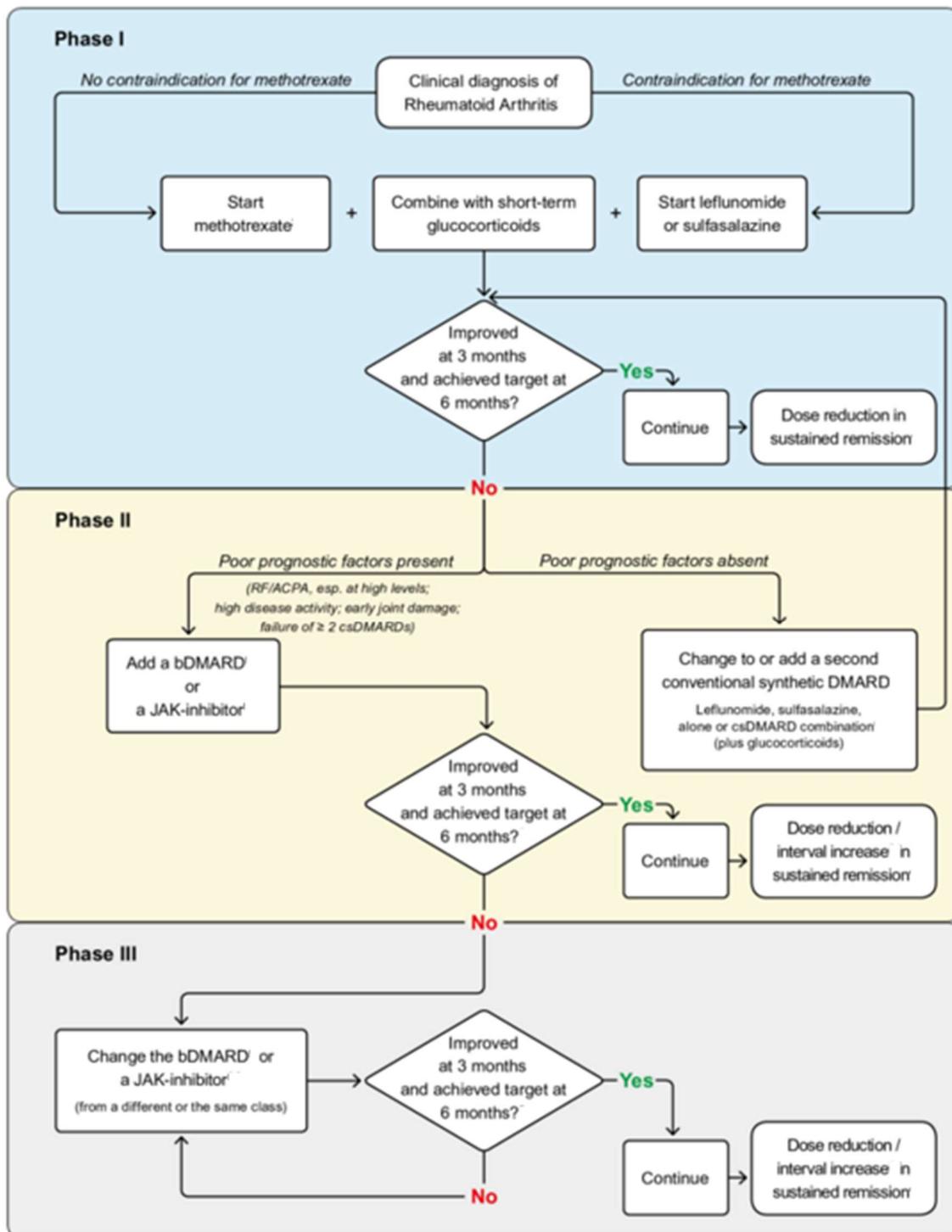


Figure 4 Algorithme de prise en charge de la PR selon les recommandations de 2019 de l'EULAR [Smolen et al. Ann Rheum Dis. 2020]

- Dans les spondyloarthrites, l'utilisation du méthotrexate dépend du type d'atteinte.

Le traitement de première intention de toutes les formes de spondyloarthrite est les AINS (fig. 5).

Le méthotrexate n'a pas sa place dans la prise en charge des formes axiales (18). En revanche, il peut être utilisé en deuxième intention dans les formes périphériques en cas d'inefficacité des AINS : il est notamment recommandé dans les formes avec polyarthrite et atteinte cutanée, comme dans certaines formes de rhumatisme psoriasique (45), ou avec oligoarthrite et dactylie (15). L'objectif posologique recommandé est de 25 mg/semaine.

En cas d'échec, il est possible d'utiliser certaines biothérapies : il existe aujourd'hui peu de preuves de l'efficacité d'une association des bDMARD avec le méthotrexate ; cependant, par extrapolation des résultats obtenus dans la polyarthrite rhumatoïde, les recommandations EULAR préconisent cette association.

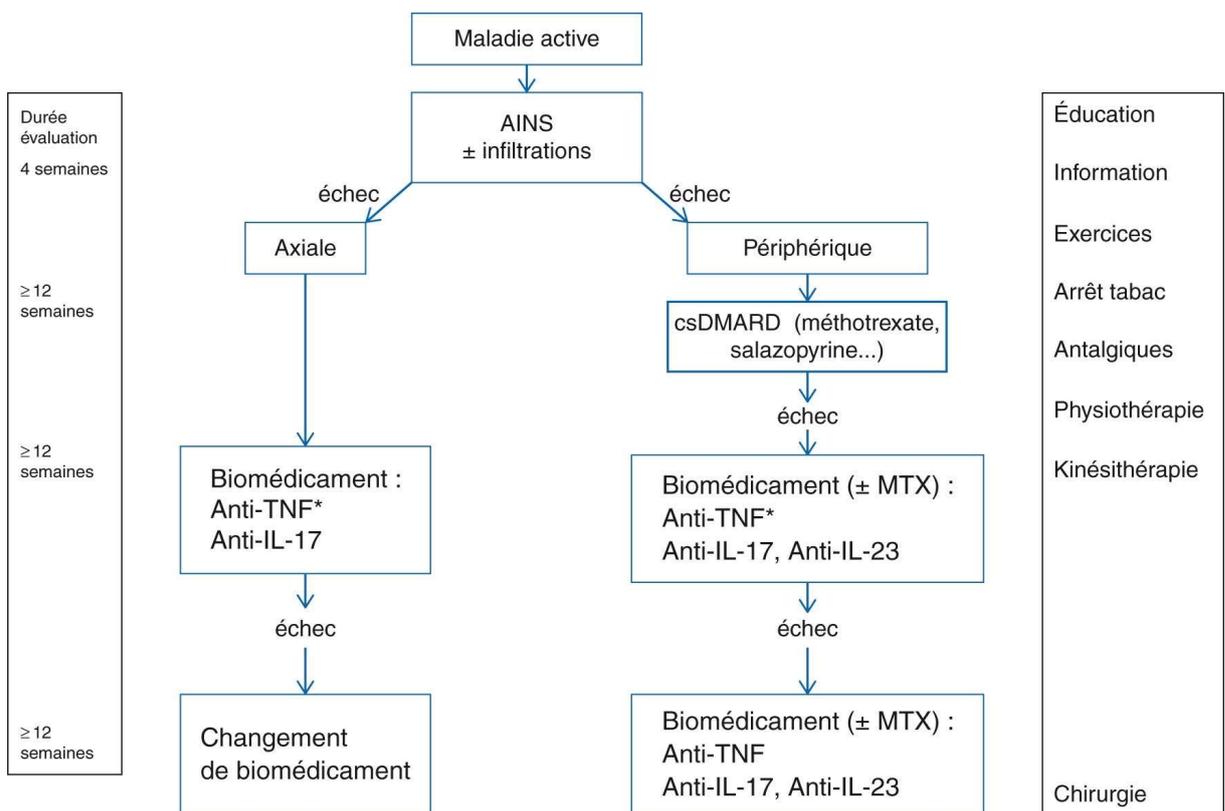


Figure 5 Stratégie thérapeutique dans les spondyloarthrites. * Actuellement en première intention en général.
 ** Dans certains cas particuliers [COFER 7^{ème} édition]

- Dans la PPR et l'ACG, l'utilisation du méthotrexate est restreinte et n'intervient qu'en dernière intention.

Dans la PPR, l'utilisation du méthotrexate n'est pas fortement recommandée mais peut être envisagée en cas de rechute (avec ou sans corticoïdes), d'échec aux corticoïdes ou d'effets indésirables liés à ceux-ci. Les doses utilisées dans les essais cliniques sont de 7,5 à 10 mg/semaine (46).

Dans l'ACG, le méthotrexate n'est envisagé qu'en troisième intention, après échec aux corticoïdes seuls et au tocilizumab ; les doses recherchées sont d'au moins 15 mg/semaine (47).

Le tableau 6 résume les principes de l'utilisation du méthotrexate dans les différents rhumatismes inflammatoires chroniques.

	PR	SpA	PPR et ACG
<i>Place dans la thérapeutique</i>	1 ^{ère} intention (monothérapie) ou en association aux b/tsDMARDs	Uniquement dans les formes périphériques en 2 ^{ème} ou 3 ^{ème} intention	3 ^{ème} intention (association aux CS)
<i>Actions recherchées</i>	Anti-inflammatoire Épargne des CS Anti-immunisation	Anti-inflammatoire Anti-immunisation	Anti-inflammatoire Épargne de CS
<i>Objectifs de dose hebdomadaire</i>	15 à 30 mg/semaine	25 mg/semaine	7,5-10 mg/semaine (PPR) ≥ 15 mg/semaine (ACG)

Tableau 6 Utilisation du MTX dans la prise en charge des RIC

Ne sont pas décrites les arthropathies juvéniles idiopathiques qui constituent un groupe de maladies de présentation clinique, biologique et radiologique variable. D'après les recommandations de l'*American College of Rheumatology* (ACR), la prise en charge sera déterminée par le type d'atteinte observé : le méthotrexate est utilisé en première intention dans la majorité d'entre elles (48).

4.5. Au CHU de Bordeaux

Dans le service de rhumatologie du CHU de Bordeaux, la prise en charge des patients est généralement réalisée selon les recommandations de la SFR, de l'EULAR et de l'ACR. Le méthotrexate est ainsi la molécule de première intention dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Il est également utilisé à des fins d'épargne cortisonique chez les patients cortico-dépendants ou encore pour améliorer l'efficacité des biothérapies.

Ainsi, après extraction des données des patients vus dans le service de rhumatologie en novembre 2021, on peut observer une proportion variable des patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique en hôpital de jour, en hospitalisation et en consultation (figure 6).

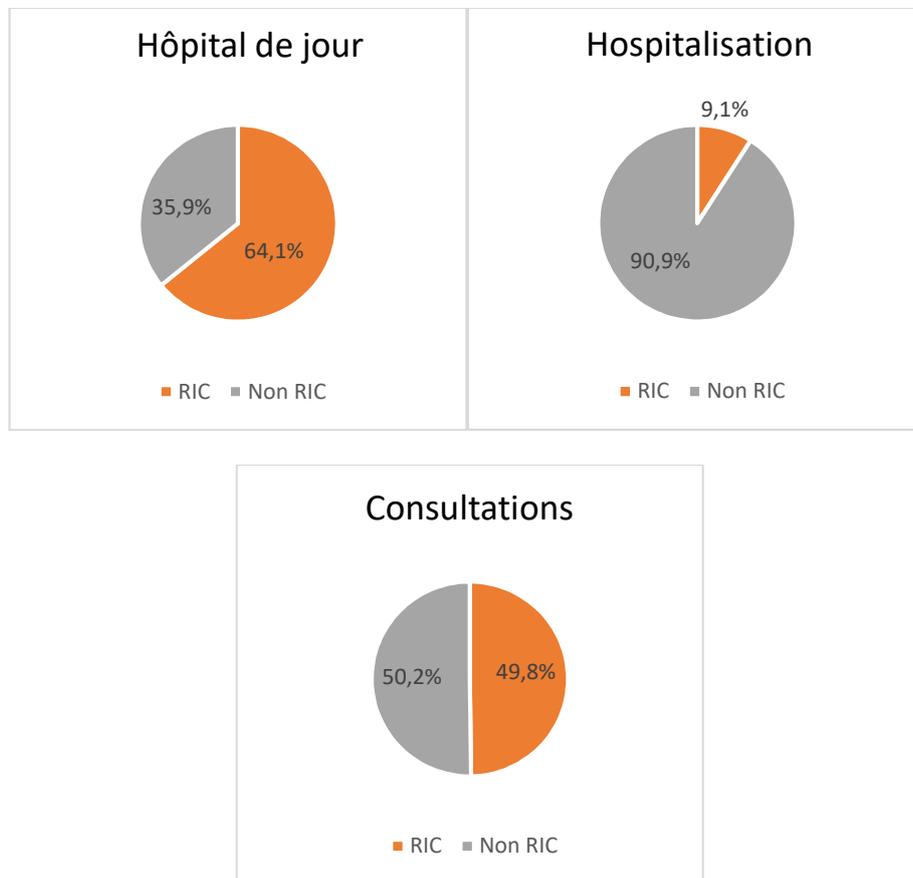


Figure 6 Proportions de patients RIC/non RIC entrés en hôpital de jour, en hospitalisation conventionnelle ou vus en consultation en novembre 2021

- En hôpital de jour (HDJ) : sur 262 patients totaux venus, 168 (soit 64,1%) sont atteints de rhumatisme inflammatoire chronique. On peut voir qu'une majorité de ces derniers sont traités par une association de méthotrexate et de b/tsDMARD (figure 7).

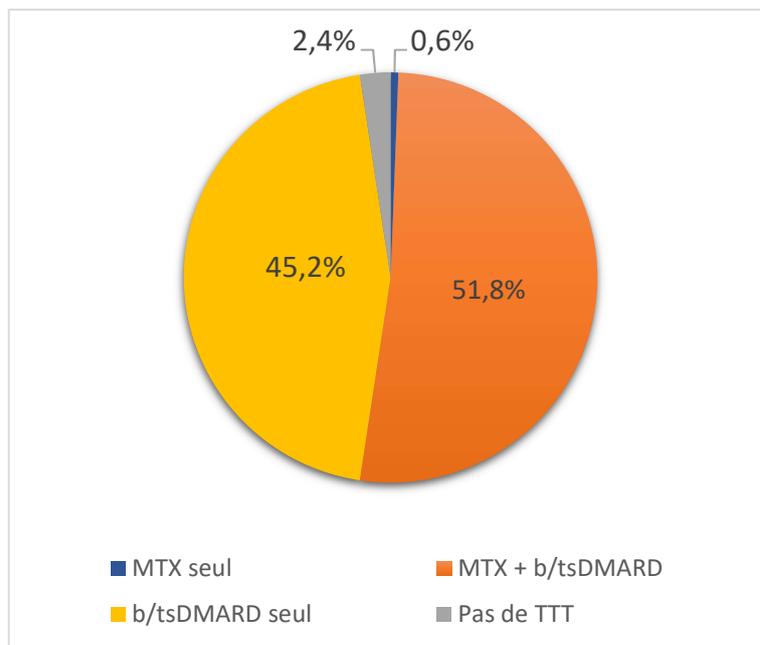


Figure 7 Traitements reçus par les patients RIC venus en HDJ rhumatologie au CHU de Bordeaux en novembre 2021

- En hospitalisation : sur les 55 patients hospitalisés pendant cette période, 18 (soit 9,1%) sont atteints de rhumatisme inflammatoire chronique. Parmi ceux-ci, ceux traités par méthotrexate seul ou en association en représentent environ un quart (figure 8).

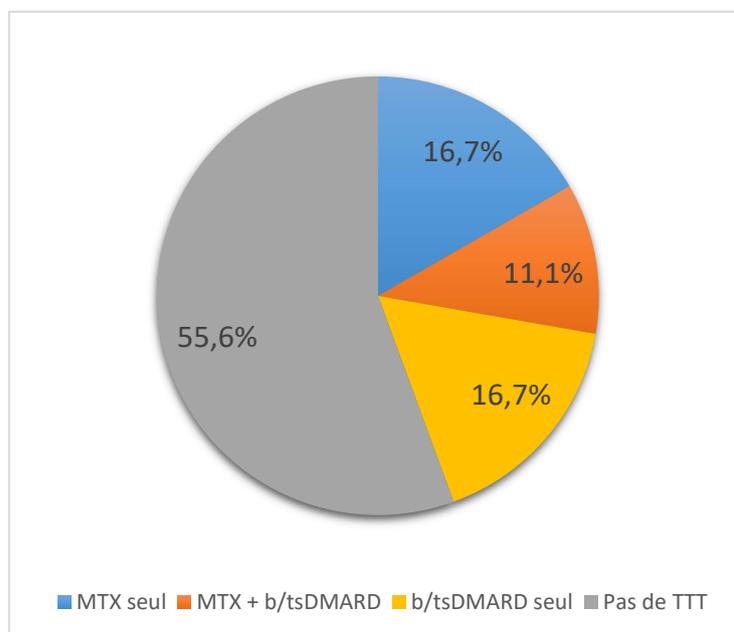


Figure 8 Traitements reçus par les patients RIC hospitalisés en rhumatologie au CHU de Bordeaux en novembre 2021

- En consultation : parmi les 244 patients venus entre le 1^{er} et le 10 novembre, 115 (soit 49,8%) sont atteints de rhumatisme inflammatoire chronique. Un peu moins de la moitié sont traité par méthotrexate seul ou en association.

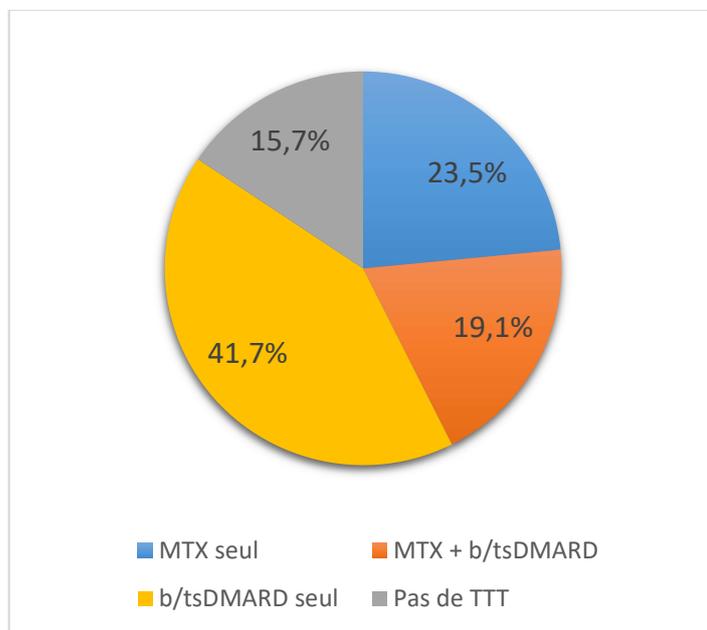


Figure 9 Traitements reçus par les patients RIC vus en consultation en rhumatologie au CHU de Bordeaux entre le 1^{er} et le 10 novembre 2021

PARTIE 2 : OBSERVANCE MEDICAMENTEUSE, SATISFACTION ET
CONNAISSANCES

1. Introduction

Comme dans toutes les maladies chroniques, l'observance médicamenteuse est un élément important de la prise en charge des patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique. En effet elle permet d'assurer une efficacité optimale du traitement.

Cependant, afin d'optimiser cette observance, de nombreux facteurs influençants sont à prendre en compte : la satisfaction vis-à-vis du traitement et les connaissances sur celui-ci en font partie.

1.1. Observance médicamenteuse

1.1.1. Définition

Entre les terminologies française et anglo-saxonne, il y a de grandes différences concernant les termes utilisés pour l'évaluation de cette caractéristique. Ces différences sont d'ordre sémantique et ne font pas toujours consensus. Ainsi, les définitions données ci-dessous, basées sur plusieurs publications, seront celles que nous utiliserons pour cette revue de littérature.

Dans la terminologie française, il existe les termes *compliance* et *observance*, souvent utilisés sans distinction, mais pour lesquels il existe néanmoins un écart de signification.

La *compliance*, née de la terminologie anglo-saxonne, désigne la capacité d'un patient à suivre parfaitement les recommandations médicales. Or, en français, ce terme dénote aujourd'hui « une idée de soumission et de conformité thérapeutique » : il s'agit d'un terme réducteur et dichotomique suggérant une notion d'autorité du soignant sur le patient (49) (50).

L'*observance* désigne un comportement dynamique, c'est-à-dire susceptible d'évoluer dans le temps. En 2003, l'OMS donne une nouvelle définition de l'observance (2) : il s'agit « du degré de concordance entre les comportements d'une personne (prise de médicaments, suivi de régime et/ou changement de mode de vie) et les recommandations d'un soignant. » Le soignant et le patient sont intégrés dans un partenariat qui tient compte du point de vue de chaque partie.

Il est important de noter qu'aujourd'hui la notion de « compliance » en anglais, de la même façon que « adherence », renvoient tous deux à l'*observance*, en français.

En revanche, l'*adhésion thérapeutique* française possède une signification différente de l'*observance* (49) : elle fait référence à « des processus intrinsèques tels que les attitudes et la motivation des patients à suivre leurs traitements. [...] Cela renvoie à une volonté et une approbation réfléchie de l'individu à prendre en charge sa maladie. »

Ainsi, l'observance désigne un caractère quantifiable, variable dans le temps et sujet à des facteurs influençants. C'est cette notion qui est généralement utilisée dans les études dédiées et sur laquelle nous porterons notre attention.

1.1.2. Conséquences d'un défaut d'observance

Une non-observance ou une observance partielle aux traitements médicamenteux peuvent avoir des conséquences au niveau individuel mais aussi au niveau collectif. C'est d'autant plus valable dans les maladies chroniques dont les traitements peuvent être longs voire à vie.

A l'échelle individuelle, une non-observance au traitement médicamenteux se manifeste généralement par des sauts de prises ou une réduction des doses par le patient lui-même. Cela peut être responsable d'une perte d'efficacité thérapeutique et être à l'origine d'un mauvais contrôle de la maladie, de l'apparition de complications ou de comorbidités voire de rechutes plus fréquentes et plus graves que chez des patients observants. Ainsi, la qualité de vie pourra être impactée (51).

Une aggravation de la maladie peut ainsi s'accompagner d'une intensification du traitement avec multiplication du nombre de médicaments. Dans les cas extrêmes, notamment en rhumatologie, la chirurgie peut être une alternative nécessaire (19).

Un défaut de prise du traitement pourra aussi être responsable d'une résistance au traitement. Il s'agit d'un phénomène particulièrement observé pour les traitements anti-infectieux (52) où une observance partielle au traitement peut être la cause de l'émergence de souches infectieuses résistantes.

Aspect souvent oublié, la non-observance peut aussi se définir comme une augmentation de la fréquence des prises ou de la dose administrée. Dans le cas du méthotrexate, une prise quotidienne du traitement peut être responsable d'effets indésirables graves voire de décès.

A l'échelle collective, les problèmes générés par un défaut d'observance sont principalement économiques : cela peut être une augmentation de la fréquence des hospitalisations, de la durée du séjour ou encore une intensification thérapeutique avec des traitements plus coûteux. Par exemple, une étude a estimé un coût mensuel de 1 063 dollars (soit environ 1036 euros) de plus chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par étanercept versus ceux traités par méthotrexate (53).

1.1.3. Facteurs influençant l'observance

L'observance, dans sa définition la plus large, est soumise à une grande variabilité interindividuelle mais aussi, pour un même individu, à une variabilité temporelle. Ces différences sont liées à un nombre de facteurs important qui viennent favoriser ou limiter l'observance.

L'OMS classe ces facteurs en cinq grandes catégories (2).

- Les facteurs liés à la maladie : on y retrouve le caractère chronique ou aigu de la maladie, sa gravité, la présence ou l'absence de symptômes par exemple.
- Les facteurs liés au traitement : ce sont toutes les modalités de prise des médicaments, leur complexité, les risques liés à leur utilisation ou encore leur efficacité.
- Les facteurs liés au patient : ils sont intrinsèquement liés à la perception qu'a le patient de sa maladie et de son traitement. Cela va impacter sa motivation à suivre les recommandations des soignants. Ces facteurs sont fortement influencés par les croyances et les attentes du patient.
- Les facteurs socio-économiques : il s'agit notamment de l'entourage du patient (isolement ou au contraire entourage par la famille), son environnement. L'âge et l'origine ethnique auront également leur impact (les croyances religieuses et culturelles par exemple).
- Les facteurs liés au système de soins : on y retrouve l'existence d'un système de prise en charge des soins, l'accès aux traitements ou encore l'organisation des services de soins par exemple.

Il est important lors de toute intervention ayant pour objectif d'améliorer l'observance de cibler ces facteurs. En effet, certains ne sont pas évitables : on retrouve de façon non-exhaustive l'âge, le sexe ou certaines maladies. On va ainsi préférer agir sur des facteurs évitables comme par exemple les croyances du patient, ses connaissances sur la maladie et le traitement (54).

1.1.4. Méthodes de mesure de l'observance

Les méthodes développées sont nombreuses et de plusieurs types. Il n'existe cependant pas aujourd'hui de gold-standard pour l'évaluation de l'observance ; il est recommandé d'associer au moins deux méthodes de mesure (55) (56).

Les méthodes objectives de la mesure de l'observance sont multiples, souvent difficiles à exécuter en routine et peuvent être coûteuses. Elles ne dépendent pas de données rapportées par les patients.

Les méthodes subjectives sont bien plus nombreuses, peu coûteuses et simples à réaliser mais comportent des limites de sensibilité et de spécificité. Elles sont également sensibles aux capacités de communication. Elles reposent entièrement sur des faits rapportés par les patients et sont donc

soumises au biais de désirabilité sociale qui représente la volonté des patients de se montrer sous une facette positive lorsqu'ils sont interrogés. Cela peut conduire à une surestimation de l'observance.

1.1.4.1. Mesures objectives

Mesures directes

Ce sont les dosages des médicaments dans les prélèvements biologiques. C'est ce qui est réalisé avec les immunosuppresseurs utilisés en post-transplantation d'organe, par exemple : cela permet de quantifier la quantité de médicament dans le sang et d'en évaluer l'efficacité et le risque toxique. Il s'agit d'une méthode précise qui présente cependant plusieurs inconvénients : elle ne donne pas d'information sur les causes d'une non-observance, c'est une méthode intrusive et sujette à des variations interindividuelles.

Mesures indirectes

Toutes les méthodes entrant dans cette catégorie évaluent la quantité de médicament dont dispose le patient mais ne permettent pas de confirmer la prise effective de celui-ci. Elles ont cependant l'avantage de permettre l'analyse d'un grand nombre de données et de mettre en évidence des freins à l'observance à l'échelle des populations.

- Le comptage est une des méthodes les plus anciennes, aujourd'hui très peu utilisée. Peu onéreuse et simple d'application, elle n'est pas utilisable pour toutes les formulations galéniques existantes (exemple des sirops) et peut conduire à une sous-estimation de l'observance en cas d'excédent de médicament possédé par le patient. Il est également possible pour les patients de falsifier le résultat, ce qui peut conduire cette fois à une surestimation de l'observance.
- Le calcul d'un score d'observance grâce à des bases de données de délivrance de médicaments peut être fait avec le *Medication Possession Ratio* (MPR) ou le *Proportion of Days Covered* (PDC). Ce sont des méthodes simples d'application et peu invasives. Cependant, le MPR est moins adapté aux multi-thérapies que le PDC. Le MPR additionne les jours de traitement disponibles pour toutes les molécules d'un patient, ce qui peut conduire à des scores d'observance > 100%. Le PDC va quant à lui déterminer le nombre de jours couvert pour l'ensemble du traitement d'un patient (57).
- Les conditionnements électroniques de médicaments, ou *Electronic Monitoring Feedback* (EMF) : le plus utilisé est le *Medication Events Monitoring System* (MEMS) qui est un contenant permettant d'enregistrer la date et l'heure d'ouverture. C'est un outil très précis permettant de mettre en évidence des schémas de prise par les patients. Il est aujourd'hui considéré comme le

gold-standard pour la mesure de l'observance. Il a cependant des limites : le contenant peut parfois être encombrant, être considéré comme un instrument de surveillance par les patients et il nécessite une logistique plus lourde que les autres méthodes.

1.1.4.2. *Mesures subjectives*

Toutes les méthodes subjectives existantes sont des méthodes indirectes. Elles se présentent sous une multitude de formes différentes et sont très adaptables.

Cela peut se faire comme un entretien patient : il s'agit d'une discussion entre un soignant et un patient au cours de laquelle l'observance est évaluée. Cette discussion peut ne pas être uniquement observationnelle mais aussi interventionnelle afin de rappeler au patient l'importance de son traitement.

Le journal patient est complété par le patient lui-même. Il y note, à chaque prise de traitement, toutes les informations pratiques (dose, voie d'administration, nombre de comprimés, etc) mais peut également renseigner la survenue d'effets indésirables ou encore la raison de non-prise du traitement lorsque cela est applicable. Il permet notamment de limiter le problème de mémoire quand la durée de suivi est longue. La surestimation moyenne de l'observance est d'environ 30% avec cette méthode.

Les questionnaires et échelles sont très nombreux et souvent accessibles dans plusieurs langues. Certains ont été statistiquement validés permettant une standardisation des méthodes. De plus, certains ont une ou plusieurs valeurs seuil de non-observance. Parmi les plus connus, on retrouve le MMAS (*Morisky Medication Adherence Scale*) dont il existe une version à 5 items et une version à 8 items ; le MARS-5 (*5-item Medication Adherence Report Scale*) ; et, spécifiquement développé pour la rhumatologie, le CQR (*Compliance Questionnaire for Rheumatology*).

Les méthodes de mesure sont nombreuses. Il est donc important de choisir la ou les méthodes les plus adaptées selon l'objectif à atteindre. Il est souvent nécessaire de les combiner entre elles pour avoir une vue d'ensemble des problèmes liés à l'observance au sein d'une population.

1.2. Satisfaction liée au traitement

L'intérêt pour la satisfaction des patients vis-à-vis de leur prise en charge a émergé dans les années 1990. Cette notion est née de la volonté d'inclure activement le patient dans sa prise en charge.

La satisfaction au traitement médicamenteux est définie par Shikar *et al* (58) comme « l'évaluation du processus de prise du médicament et des résultats qui lui sont associés ».

1.2.1. Satisfaction et observance médicamenteuse

Du point de vue du patient, la satisfaction ressentie vis-à-vis du médicament est le reflet de ses préférences. Ainsi, face à plusieurs possibilités thérapeutiques, le patient choisira celle qui a sa préférence, c'est-à-dire celle avec laquelle il est le plus satisfait (58).

Il a été démontré à plusieurs reprises une corrélation positive entre la satisfaction au traitement et l'observance (59) (60) : une plus grande satisfaction au traitement est associée à une meilleure observance.

L'évaluation de la satisfaction est intéressante dans le cas de traitements qui jouent un rôle central dans la prise en charge médicamenteuse (58). C'est le cas du méthotrexate dans les rhumatismes inflammatoires chroniques par son utilisation en première intention dans la polyarthrite rhumatoïde mais aussi par une amélioration de l'efficacité de certains bDMARD.

1.2.2. Outils de mesure

Il n'existe pas aujourd'hui de consensus sur la façon d'évaluer la satisfaction au médicament des patients. Cependant, plusieurs auteurs recommandent d'en évaluer différents critères : l'efficacité, les effets indésirables, la praticité du médicament, l'impact sur la qualité de vie ou encore la satisfaction globale (58) (61) (62).

Les méthodes utilisées sont généralement une question ou un ensemble de questions élaborés spécifiquement pour les besoins de l'étude. Il existe cependant deux questionnaires validés pour cette mesure : le *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (TSQM) et le *Treatment Satisfaction with Medicines Questionnaire* (SATMED-Q®).

Le TSQM est le premier questionnaire validé qui a été publié (61). Il permet l'évaluation de la satisfaction dans les critères de l'efficacité, des effets indésirables, de la praticité et de la satisfaction globale. Le SATMED-Q®, plus récent, évalue deux critères supplémentaires : l'impact du traitement sur les activités quotidiennes et la prise en charge médicale (62).

1.3. Connaissances des patients à propos du méthotrexate

Comme pour la satisfaction au médicament, les connaissances qu'ont les patients de leur maladie et de leur traitement influent sur l'observance. En effet, de meilleures connaissances vont permettre d'offrir au patient une autonomisation lors de prises de décision et la capacité à résoudre des problèmes.

L'évaluation des connaissances du patient se fait le plus souvent grâce à des questionnaires mais peut également se faire à travers des mises en situation. En rhumatologie, un questionnaire a été développé pour évaluer les connaissances des patients à propos du méthotrexate : il s'agit du *Methotrexate Knowledge Questionnaire* (MKQ) développé par Fayet *et al* (63).

L'apport d'informations concernant le traitement médicamenteux permet au malade de savoir comment faire face aux effets indésirables, lesquels rapporter au médecin et d'avoir une démarche active dans sa gestion quotidienne. Cet apprentissage se fait généralement lors de séances d'éducation thérapeutique qui font intervenir différents professionnels de santé.

1.4. Place du pharmacien

1.4.1. Définition et place de la pharmacie clinique

La définition actuelle de la pharmacie clinique est celle de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) donnée en 2016 : il s'agit d'une discipline de santé centrée sur le patient dont l'exercice a pour objectif d'optimiser la prise en charge thérapeutique à chaque étape du parcours de soins. Cet exercice est réalisé en collaboration avec les autres professionnels de santé, le patient et ses aidants.

Elle contribue à la sécurisation, à la pertinence et à l'efficacité de l'utilisation des produits de santé, et ce à plusieurs niveaux. On la retrouve aussi bien à l'officine qu'à l'hôpital.

1.4.2. Interventions pharmaceutiques

L'acte le plus emblématique du pharmacien est la dispensation du médicament : il a pour mission la validation pharmaceutique des prescriptions ainsi que la dispensation d'informations et de conseils de bon usage. Aujourd'hui, la pharmacie clinique permet de mettre à profit de façon plus large l'expertise pharmaceutique dans la prescription et le bon usage du produit de santé.

Le bilan de médication est un acte qui pousse plus loin la pharmacie clinique : l'objectif est de faire le résumé des informations cliniques et pharmaceutiques du patient afin de cibler les situations à risque. La forme la plus courante de ce bilan de médication est la conciliation médicamenteuse,

aujourd'hui largement mise en place dans les services hospitaliers. Elle a déjà prouvé sa capacité à mettre en évidence et à corriger des erreurs de prescription (oubli, erreur de dosage, interactions médicamenteuses notamment).

Enfin, le plan pharmaceutique personnalisé, basé sur les situations à risque identifiées grâce au bilan de médication, permet d'optimiser les interventions auprès du patient ou des prescripteurs. Cela peut se présenter sous la forme d'un plan de prise remis au patient afin de l'aider avec les modalités de ses traitements. Se développent également de plus en plus, les entretiens pharmaceutiques ciblés qui entrent directement dans le cadre de l'éducation thérapeutique.

1.4.3. Exemples d'interventions pharmaceutiques

Depuis 2013, les patients sous anticoagulants oraux peuvent bénéficier d'un accompagnement thérapeutique en officine : les entretiens proposés abordent plusieurs thématiques dont celle de l'observance médicamenteuse (64).

Au CHU de Bordeaux, la réalisation d'entretiens pharmaceutiques chez des patients transplantés rénaux la première année de traitement a permis d'améliorer de façon significative les connaissances des patients à propos de leurs médicaments et a montré une tendance à la diminution de la non-observance (22).

1.4.4. Situation au CHU de Bordeaux

La suspicion par les médecins du service de rhumatologie du CHU de Bordeaux d'un défaut d'observance chez leurs patients nous a conduit à réaliser une enquête en 2021. Au cours de celle-ci, nous avons évalué l'observance, la satisfaction et les connaissances des patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique et traités par méthotrexate.

Cette enquête réalisée chez 20 patients a montré un défaut d'observance dans 30% des cas, une insatisfaction modérée au traitement et de faibles connaissances dans 65% des cas.

Bien que ces résultats, non publiés, montrent des résultats suboptimaux pour les paramètres étudiés, il n'est pas possible de les extrapoler à la population générale car la cohorte est trop petite. Pour appuyer les résultats de cette enquête, il est nécessaire de réunir des données de la littérature et de réaliser une étude dans notre hôpital sur une plus grande cohorte.

1.5. Objectifs de ce travail

L'objectif principal de cette revue de littérature est de faire l'état des lieux des données d'observance, de la satisfaction et des connaissances sur le méthotrexate des patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique.

Les objectifs secondaires sont de recueillir les données qui relient les valeurs d'observance, de satisfaction et/ou de connaissances à l'activité de la maladie ainsi que l'évolution de ces paramètres après intervention auprès des patients traités.

2. Matériels et méthodes

2.1. Revue de littérature

Une recherche systématique de littérature a été effectuée selon les recommandations du PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Pour cela, les bases de données Medline (via Pubmed) et Embase ont été utilisées.

Les termes de recherche utilisés sont des termes MeSH ou en texte libre liés au mots présentés ci-dessous :

Médicament	Variable recherchée	Maladie
Methotrexate	Adherence, compliance, nonadherence	Rheumatoid arthritis
	Satisfaction	Spondyloarthritis, rheumatic psoriasis
	Knowledge	Giant cell arteritis, polymyalgia rheumatica

Tableau 7 Termes de recherche utilisés dans les bases de données Embase et Pubmed

La dernière recherche a été effectuée le 03 juillet 2022. La seule limite de date imposée a été pour la recherche concernant l'observance au méthotrexate chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde : la recherche a été effectuée entre le 1^{er} janvier 2016 et le 03 juillet 2022.

Les stratégies de recherches sont détaillées dans les annexes 1 à 6.

2.2. Sélection des références bibliographiques

Les articles ont été sélectionnés sur les critères suivants :

- Articles d'étude prospective ou rétrospective ; interventionnelle ou non
- Articles en anglais ou en français
- Objectif principal ou secondaire : mesure de l'observance, de la satisfaction et/ou des connaissances

Ont été exclus :

- Les simples résumés d'étude n'ayant pas conduit à un article complet et les lettres à éditeur
- Les études traitant de pathologies autres que les rhumatismes inflammatoires chroniques
- Les études ne donnant pas de données analysables à propos de l'observance, de la satisfaction et/ou des connaissances à propos du méthotrexate.

La sélection des articles a été effectuée dans un premier temps sur titre et résumé. Puis les articles ainsi retenus ont fait l'objet d'une première lecture avant analyse afin de déterminer la pertinence de l'étude.

2.3. Extraction des données

Les données extraites des articles revus sont les suivantes :

- Population étudiée : maladie(s), taille de l'échantillon, critères d'inclusion et d'exclusion, caractéristiques démographiques.
- Design de l'étude : type d'étude (prospective, rétrospective), méthode de recrutement, caractéristique(s) étudiée(s) (observance, satisfaction, connaissances) et définition(s), méthode(s) de mesure, durée de suivi/d'évaluation.
- Schéma posologique : dose, voie d'administration, durée de traitement, ligne thérapeutique, association à d'autres traitements.
- Résultats/discussion : résultat(s) de la mesure, facteurs influençants, impact clinique, limites de l'étude.

En absence d'outil consensus, la qualité a été évaluée sur une liste de critères basés sur le PRISMA et l'échelle Strobe :

- Représentativité de la population étudiée : en fonction de la taille de l'échantillon, de ses caractéristiques démographiques et du mode de recrutement.
- Pertinence de la mesure : en fonction du type de mesure choisi, de l'utilisation d'une ou plusieurs méthodes.
- Perdus de vue : un seuil à 10% est sélectionné. De plus, une recherche de comparaison des caractéristiques démographiques entre les perdus de vue et ceux inclus a été réalisée.
- Prise en compte des biais : type de biais, impact statistique, sens de l'impact.

3. Résultats

3.1. Identification des références bibliographiques

Observance médicamenteuse : après retrait des doublons, 638 références ont été identifiées. Un premier tri effectué à partir du titre et du résumé de ces références a permis d'en extraire 73 pour la PR, 33 pour les SpA et 1 pour les PPR/ACG. Un second tri a été fait sur revue des articles : 11 références ont ainsi été incluses dans la revue.

La recherche est résumée dans la figure 10.

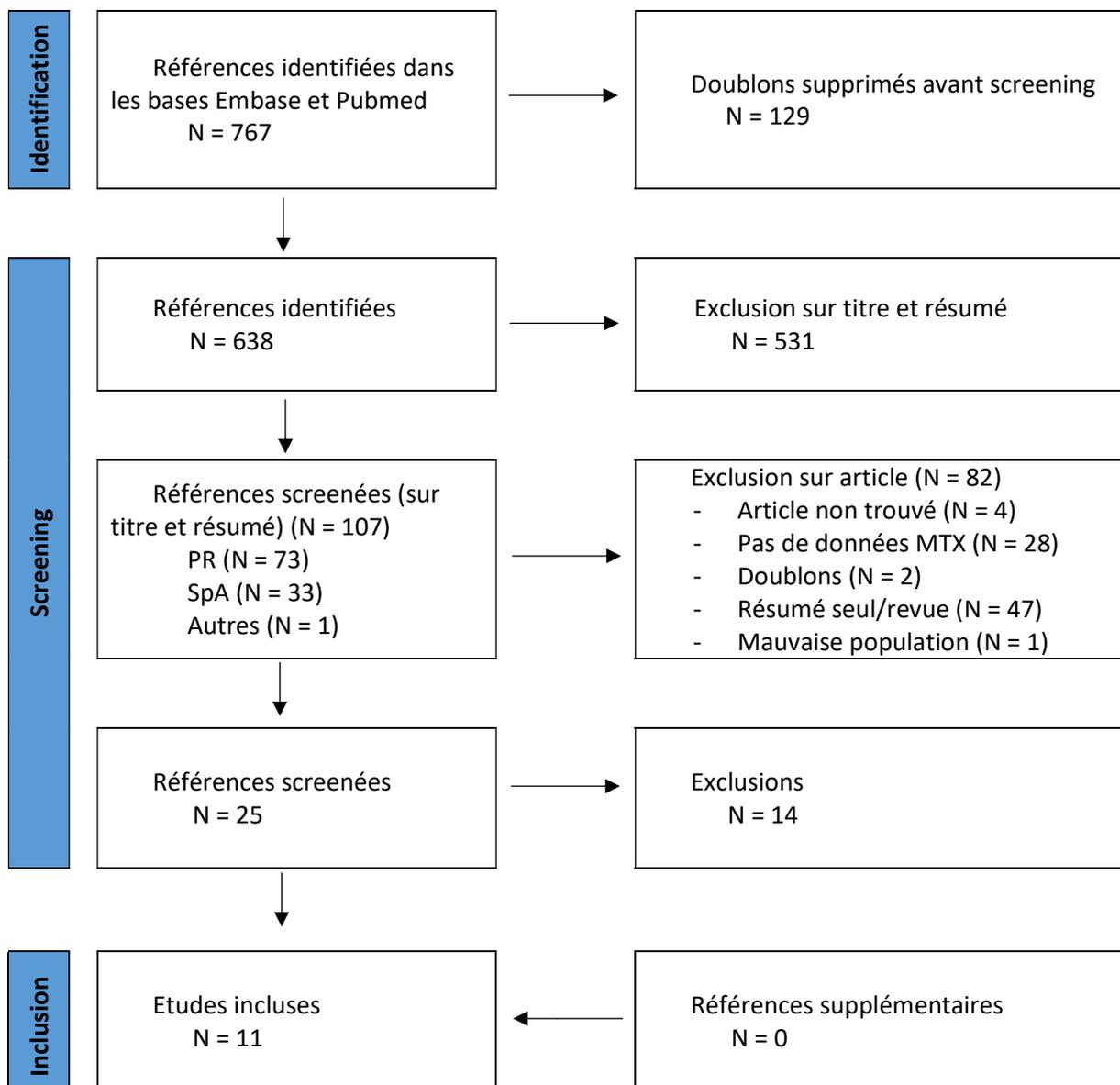


Figure 10 Résumé de la revue de littérature de l'observance médicamenteuse dans les bases de données Embase et Pubmed

Satisfaction : après retrait des doublons, 432 références ont été identifiées. Le premier tri sur titre et résumé a permis d'en retirer 29 pour la PR et 22 pour les SpA. Aucune référence n'a été trouvée pour la PPR ou l'ACG. Le second tri sur revue d'article a permis d'en inclure 4.

Cette recherche est résumée dans la figure 11.

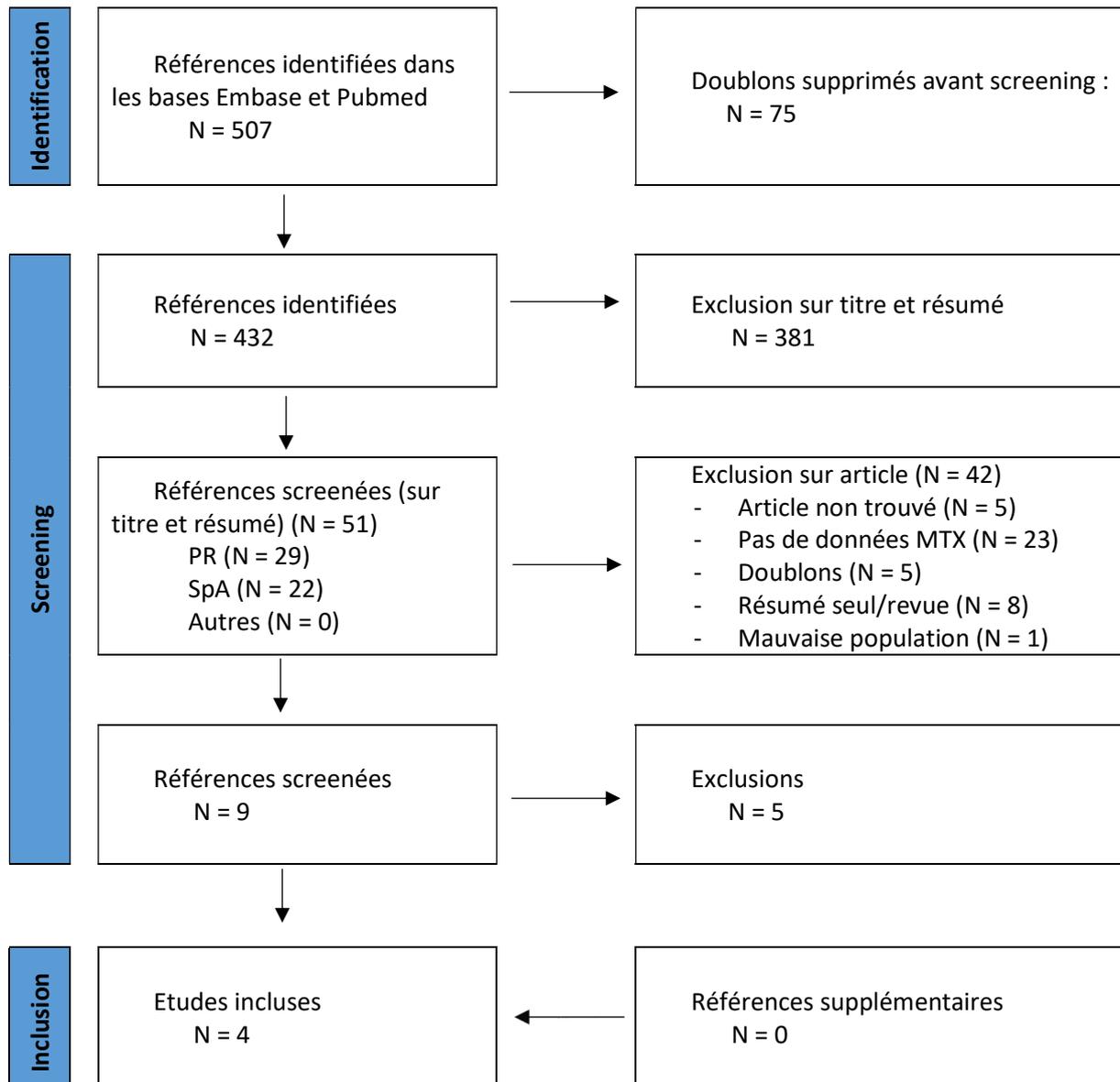


Figure 11 Résumé de la revue de littérature de la satisfaction au traitement dans les bases de données Embase et Pubmed

Connaissances : après retrait des doublons, 461 références ont été identifiées. Un premier tri effectué à partir du titre et du résumé de ces références a permis d'en extraire 22 pour la PR et 2 pour les SpA mais aucune pour les PPR/ACG. Un second tri a été fait sur revue des articles : 4 références ont ainsi été incluses dans la revue.

La recherche est résumée dans la figure 12.

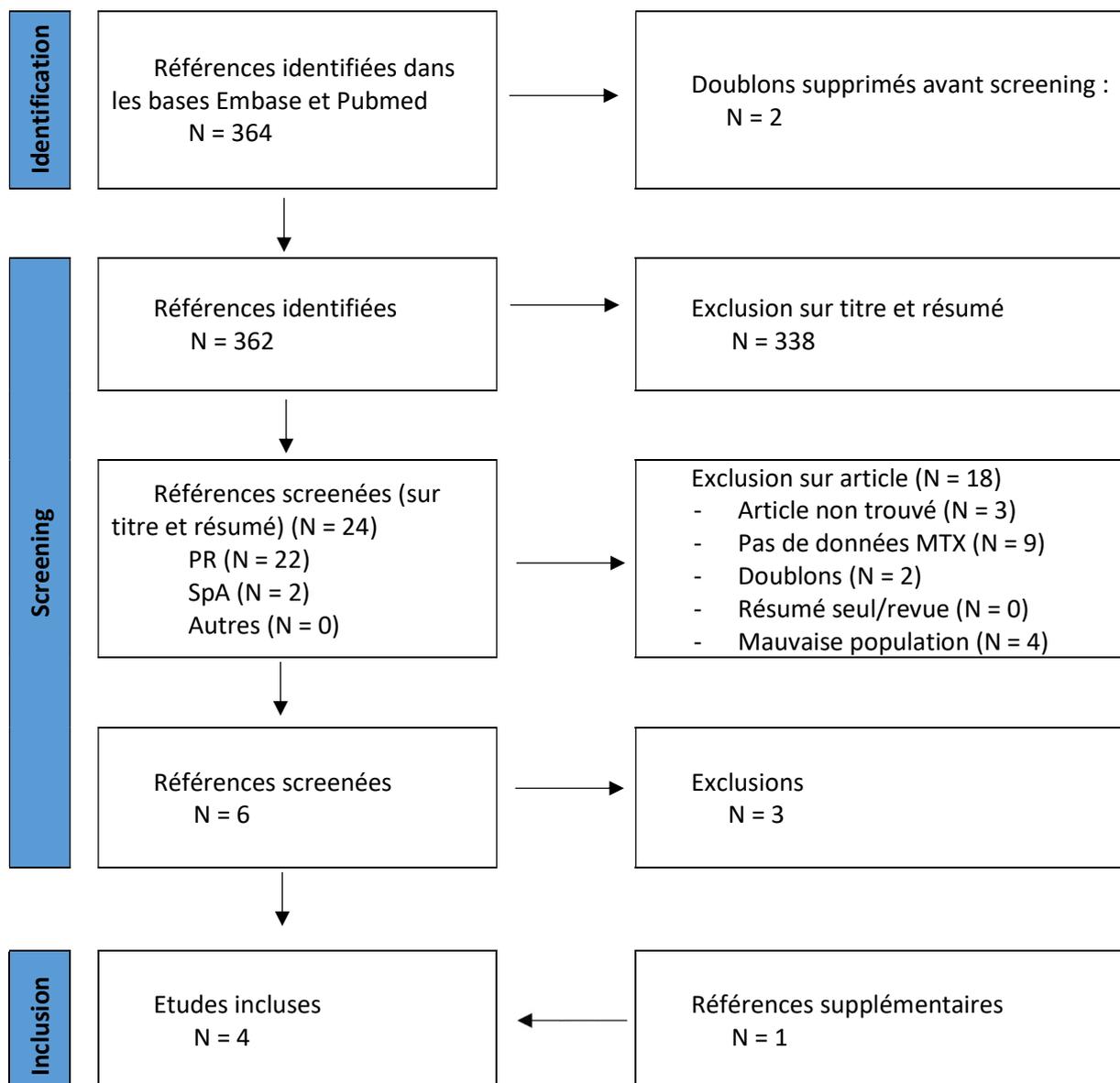


Figure 12 Résumé de la revue de littérature des connaissances dans la base de données Embase

3.2. Observance médicamenteuse au méthotrexate

Parmi les onze références retenues, cinq sont des études rétrospectives (n = 2) (65) (66) ou transversales (n = 3) (67) (68) (69) et six sont des études prospectives observationnelles (n = 4) (70) (71) (72) (73) ou interventionnelles (n = 2) (74) (75). Toutes sont des études réalisées chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde publiées entre 2016 et 2021.

3.2.1. Caractéristiques démographiques et schémas posologiques

Dans toutes les études retenues, la proportion de femmes est supérieure à celle des hommes (minimum : 60% - maximum : 91,7%). De plus, 9/11 références présentent une population de plus de 50 ans en moyenne (minimum : 53,18 ans – maximum : 64,6 ans). Les deux études restantes ont une moyenne d'âge inférieure à 50 ans (41,5 et 47,9 ans) (66) (69).

La durée moyenne de la maladie varie d'une étude à l'autre selon les population cibles : 3 études ne renseignent pas cette durée (65) (66) (67), 2 études ciblent des patients dont le diagnostic date de moins de 1 an au moment de l'inclusion (71) (74)(53)(53), les 6 dernières ciblent des patients au diagnostic plus ancien (de 3 ans à 17,8 ans en moyenne).

Concernant le méthotrexate, la dose hebdomadaire n'est pas renseignée pour 5/11 études. Pour 4/11 études, la dose varie de 14,1 à 18,6 mg/semaine. La dose moyenne des deux études restantes est de 11,3 mg/semaine pour celle réalisée chez des patients chinois (67) et de 11,6 mg/semaine pour des patients en initiation de traitement (71).

La voie d'administration n'est pas précisée dans 4/11 études. La voie majoritairement utilisée est la voie *per os* pour 4/11 études ; la voie majoritaire est la voie sous-cutanée pour 1 étude. Les 2 études restantes ciblent spécifiquement une population de patients traités soit par voie *per os* (72) soit par voie sous-cutanée dans le cadre d'un switch de voie d'administration (PO vers SC) (73).

Ces données sont résumées dans le tableau 8.

Références	Durée de la maladie (ans)	Dose de méthotrexate (mg/semaine)	Durée de traitement (ans)	Voie d'administration
Müller et al. (65)	NR	NR	NR	SC : 18,5% PO : 71,5% SC + PO : 10%
Kim et al. (66)	NR	NR	NR	NR
Sun et al. (67)	NR	11,3	NR	NR
Curtis et al. (68)	7,31	NR	NR	SC : 22,8% PO : 77,2%
Arshad et al. (69)	6,24	18,58	4	NR
De Cuyper et al. (70)	12	NR	NR	SC : 36% PO : 64%
Hope et al. (71)	< 1	11,6	< 2 semaines	NR
Michaud et al. (72)	17,8	14,1	≤ 1	PO : 100%
Senbel et al. (73)	3	15	1,5	SC : 100%
Van Heuckelum et al. (74)	≤ 1	NR	≤ 1	SC : 71% PO : 29%
Mary et al. (75)	12	14,4	10,1	SC : 12,5% PO : 87,5%

Tableau 8 Résumé des schémas posologiques des études incluses dans l'analyse d'observance - NR : non renseigné

3.2.2. Mesure de l'observance

Les deux études rétrospectives sont des études de cohorte au cours desquelles l'observance au méthotrexate a été mesurée grâce au MPR (65) et au PDC (66). Les trois études transversales ont fait usage d'un questionnaire patient développé spécifiquement pour l'étude (67) (68) (69).

Les résultats de non-observance présentés ci-dessous sont résumés dans le tableau 9.

3.2.2.1. Etudes rétrospectives et transversales

L'étude de Müller *et al* (65) est une étude allemande qui a analysé l'observance de 7146 patients par calcul du MPR, grâce à une base de données d'assurance maladie. Le calcul du MPR a lieu sur 12 et 24 mois. Le méthotrexate est associé à un autre csDMARD dans 10,4% des cas et à un bDMARD dans 10,3% des cas.

Le MPR a été calculé de deux façons, avec une valeur seuil de non-observance < 80%. La première a consisté à calculer le MPR en fonction du nombre de jours de traitement dispensé divisé par le nombre de jours de la période étudiée (après soustraction du nombre de jours d'hospitalisation et du nombre de jours après décès). Le MPR moyen pour n = 7146 est de 83% et le taux de patients non-observants est de 25,8% à M12 ; le MPR moyen est de 76,5% et le taux de patients non-observants est de 33,8% à M24.

La seconde méthode de calcul du MPR consiste à diviser le nombre de jours de traitement reçu par le nombre de jours de traitement sans gap de plus de 12 semaines. L'objectif de ce calcul est d'exclure les patients en arrêt de traitement (causes indéterminées). Le MPR moyen obtenu est de 94,7%. Cependant, 39,9% des patients ayant arrêté le méthotrexate pendant la période d'étude l'ont repris par la suite.

L'étude de Kim *et al* (66) est une étude réalisée aux Etats-Unis (Texas) qui a analysé l'observance de 2685 patients par calcul du PDC, grâce à une base de données d'assurance maladie. Les patients inclus sont des patients initialement traités par csDMARD uniquement. L'observance au méthotrexate a été calculée pour les patients en monothérapie (76,8%) ou en bithérapie à un autre csDMARD (23,2%).

La valeur seuil de non-observance a initialement été définie à < 80%, cependant cela a conduit à la constitution de groupes irréguliers avec une perte de puissance statistique. Ainsi le seuil de non-observance a été réduit à < 70%. Le taux de patients observants en monothérapie est de 35,7% ± 26,9% (non-observance : 64,3%) et celui des patients observants en bithérapie est de 17,1% ± 14,4% (non-observance : 82,9%). Cette différence d'observance est significative ($p < 0,0001$). Cependant le calcul du PDC ne tient pas compte des potentiels arrêts de traitement pendant la période étudiée.

L'étude de Sun *et al* (67), réalisée en Chine, a mesuré l'observance de 400 patients (dont 202 traités par méthotrexate) vus en service de rhumatologie hospitalier. La mesure a été faite grâce à un questionnaire au cours d'un entretien patient-rhumatologue.

Aucun seuil de non-observance n'a été défini mais une catégorisation des comportements de non-observance a été réalisée : 36,6% sautent occasionnellement des prises, 3,0% sautent régulièrement des prises et 2,5% ont réduit la dose de méthotrexate spontanément. Cependant, les termes « occasionnellement » et « régulièrement » n'ont pas été définis dans le temps.

L'étude de Curtis *et al* (68) a été réalisée chez 228 patients vivant aux Etats-Unis et avec une maladie active (CDAI > 10). La mesure de l'observance a été faite à l'aide d'un questionnaire qui évalue les prises sur 4 semaines. Une seconde mesure, optionnelle, a été réalisée six mois plus tard avec le même questionnaire pour les patients avec une consultation de suivi.

Le seuil de non-observance utilisé dans cette étude est l'absence de prise de méthotrexate ≥ 1 fois sur 4. Lors de la première analyse, 11,4% des patients ont déclarés une non-observance. A M6, lors de

l'analyse optionnelle, 10,7% des patients ont déclarés une non-observance ; de plus, 2,6% des patients ont déclarés avoir spontanément arrêté leur traitement.

L'étude d'Arshad *et al* (69) est une étude réalisée chez 100 patients pakistanais vus en consultation en service de rhumatologie hospitalier. La mesure de l'observance a été faite à l'aide d'un questionnaire qui évalue les prises de méthotrexate sur 8 semaines.

Le seuil défini de non-observance est de ≥ 3 sauts de prises. D'après cette définition, le taux de patients non-observants est de 23%.

3.2.2.2. *Etudes prospectives*

Parmi les quatre études observationnelles, seule une d'entre elles utilise plusieurs méthodes de mesure avec le MEMS, le CQR, le MARS-5 et une EVA (70). Les trois autres n'utilisent qu'une seule méthode de mesure : le calcul d'un taux de non-observance (71), le MEMS (72) et le MMAS-8 (73).

Les études interventionnelles utilisent deux scores (CQR et MMAS-8) (74) ou trois (CQR, Girerd et MPR) (75). Cette dernière utilise les trois méthodes afin de définir un score composite d'observance.

L'étude de De Cuyper *et al* (70) est une étude belge qui a été réalisée chez 129 patients vus en consultation ou en hôpital de jour en service de rhumatologie hospitalier. L'observance a été évaluée grâce à 4 méthodes différentes : le MEMS, le CQR, le MARS-5 et une EVA.

La mesure principale est le MEMS, avec un suivi de 16 semaines (soit 4 mois). Le seuil de non-observance est défini pour un taux de prises effectives $\leq 80\%$ des prises prévues. Ce suivi a permis de mettre en évidence une non-observance de 9% et une observance moyenne (1 ou 2 saut(s) de prise(s), sans passer en-dessous du seuil de non-observance) de 33%.

La date de réalisation du CQR, du MARS-5 et de l'EVA n'a pas été précisé. Le seuil défini de non-observance pour le CQR est $\leq 80\%$. La proportion de patients concernée est de 14,3%. Les deux autres mesures sont des échelles : le MARS-5 évalue l'observance sur une échelle de 5 (mauvaise observance) à 25 (bonne observance) et l'EVA évalue l'observance sur une échelle de 0 à 100%. Le résultat obtenu du MARS-5 moyen est de $24,2 \pm 1,7$ et le résultat moyen de l'EVA est de $94\% \pm 10\%$.

Aucune corrélation statistiquement significative n'a été trouvée entre les différentes méthodes de mesure.

L'étude de Hope *et al* (71) est une étude britannique qui a évalué l'observance chez 1000 patients initiant le méthotrexate et suivis dans des centres de rhumatologie. L'évaluation a été réalisée grâce à un journal de suivi complété par les patients pendant 26 semaines. Cependant, seuls 606 patients ont rendu un journal analysable à la fin de la période d'étude.

Les renseignements obtenus dans les journaux de suivi ont permis de calculer un taux de non-observance. Celle-ci a été définie pour un nombre de sauts de prises contre avis médical ≥ 1 . La proportion de patients non-observants ainsi calculée est de 26%. De plus, la durée moyenne de non-observance est de $2,1 \pm 2,5$ semaines.

L'étude de Michaud *et al* (72) a suivi 60 patients des Etats-Unis grâce au MEMS. Le suivi a duré 24 semaines ou jusqu'à arrêt du méthotrexate. Deux analyses d'observance ont été réalisées.

La première est une analyse binaire dans laquelle la non-observance est définie par une interruption de traitement ≥ 2 semaines. A la fin de la période d'étude, 68,3% des patients ont été classés non-observants.

La seconde analyse se concentre sur les profils de prise du traitement : prises conformes, sous-dosages (retard de prise), augmentation de la fréquence des prises (intervalle entre deux prises < 7 jours). Les résultats sont exprimés par unité de temps. Après exclusion des arrêts de traitement, la proportion de prises conformes est de $79,8\% \pm 21,7\%$, celle des retards de prises est de $14,2\% \pm 16,2\%$ et celle d'une augmentation de la fréquence des prises de $6,1\% \pm 13,6\%$. De plus, une diminution de l'observance dans le temps a été observée.

L'étude de Senbel *et al* (73) est une étude française réalisée chez 309 patients vus en consultation par un rhumatologue chez qui la voie d'administration du méthotrexate a été modifiée (*per os* vers sous-cutané). L'analyse à 6 mois n'a été faite que chez 207 patients grâce au MMAS-8.

Les seuils reconnus du MMAS-8 sont une mauvaise observance pour un score < 6 , une observance moyenne pour un score compris entre 6 et < 8 et une bonne observance pour un score = 8. Le score moyen est de $6,6 \pm 1,8$ à M0 et de $7,1 \pm 1,4$ à M6. La différence est significative ($p = 0,002$). Au cours des 6 mois de suivi, le taux de mauvaise ou de moyenne observance est passé de 58% à 49,3% des patients. L'observance a cependant diminué dans 19,3% des cas.

L'étude de Van Heuckelum *et al* (74) réalisée aux Pays-Bas chez 93 patients a pour objectif d'évaluer l'évolution de l'observance grâce à un système électronique entre un groupe EMF (*Electronic*

Monitoring Feedback) et un groupe contrôle. L'évaluation de l'observance est faite grâce au CQR et au MMAS-8 à M0 et à M12.

La mesure principale est le CQR avec un seuil de non-observance défini $\leq 80\%$. Les taux de non-observance du groupe EMF et du groupe contrôle sont de 18,9% et de 22,2% respectivement à M0. Les taux observés à M12 sont de 40% et 38,7%. Cependant, une perte statistique importante est à noter car le nombre de perdus de vue à M12 est de 42 (soit 45,2% de la population initiale). Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes à M0 et à M12.

Selon le score MMAS-8 à M0, les taux de mauvaise observance dans les groupes EMF et contrôle sont de 17% et 19,6% respectivement. Les taux d'observance moyenne sont de 44,7% et de 52,2%. A M12, seul le score moyen des deux groupes est renseigné : il est égal à 7 dans les deux cas. Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes.

L'étude de Mary *et al* (75) est une étude française qui évalue chez 96 patients la variation d'observance à 6 mois après intervention selon deux modalités. On trouve ainsi 3 groupes : contrôle, entretien pharmaceutique et message téléphonique (ou SMS). L'évaluation de l'observance a été réalisée grâce à trois méthodes différentes qui permettent ensuite de calculer un score composite : CQR, Girerd et MPR.

Les seuils définis de non-observance sont $\leq 80\%$ pour le CQR et le MPR ; celui du Girerd est un score ≥ 1 . Le score composite définit une mauvaise observance si les 3 scores montrent une non-observance, une observance moyenne si 1 ou 2 scores montrent une non-observance, et une bonne observance si aucun des scores ne montrent une non-observance.

Le score moyen du CQR seul à M0 est de $81,9 \pm 8,9$. La valeur à M6 n'est pas renseignée. Cependant, une augmentation significative du CQR à M6 est observée dans le groupe SMS par comparaison au M0 ($p = 0,004$) mais aussi par comparaison au M6 du groupe contrôle ($p < 0,025$).

Le score composite à M0 (CQR + Girerd) montre un taux global de mauvaise observance de 8,3% et d'observance moyenne de 32,3%, sans différence significative entre les groupes. A M12 (CQR + Girerd + MPR), les taux additionnés d'observance moyenne et de mauvaise observance sont de 44%, 47% et 22% pour les groupes contrôle, entretien pharmaceutique et SMS respectivement. La différence entre les groupes contrôle et SMS est significative ($p = 0,025$).

Référence	Taille de la population	Durée de suivi	Méthodes de mesure et seuils	Résultats de non-observance
Etudes rétrospectives/transversales				
Müller <i>et al.</i>	7146	24 mois	MPR (seuil < 80%)	M12 : 25,8% M24 : 33,8%
Kim <i>et al.</i>	2685	24 mois	PDC (seuil < 70%)	Monothérapie MTX : 64,3% des patients Bithérapie MTX + autre csDMARD : 82,9% des patients
Sun <i>et al.</i>	202	NA	Questionnaire (seuil non défini)	Saut de prise occasionnel : 36,6% Saut de prise régulier : 3% Réduction de dose spontanée : 2,5%
Curtis <i>et al.</i>	228	4 semaines	Questionnaire (saut de prise ≥ 1)	M0 : 11,4% M6 : 10,7%
Arshad <i>et al.</i>	100	8 semaines	Questionnaire (saut de prise ≥ 3)	23% des patients
Etudes prospectives				
De Cuyper <i>et al.</i>	129	16 semaines	MEMS (seuil ≤ 80%) CQR (seuil ≤ 80%)	MEMS : 9% CQR : 14,3%
Hope <i>et al.</i>	606	26 semaines	Taux de non-observance (saut de prise contre avis médical ≥ 1)	26% des patients
Michaud <i>et al.</i>	60	24 semaines	MEMS (interruption ≥ 2 semaines)	68,3% des patients
Senbel <i>et al.</i>	207	6 mois	MMAS-8 (Observance moyenne : 6 – 7,9)	M0 : 6,6* M6 : 7,1*
Van Heuckelum <i>et al.</i>	93	12 mois	CQR (seuil ≤ 80%)	M0 : 18,9% (EMF) et 22,2% (contrôle) M12 : 40% (EMF) et 38,7% (contrôle) [§]
Mary <i>et al.</i>	96	6 mois	Score composite (CQR ≤ 80%, Girerd ≥ 1 et MPR ≤ 80%)	M0 : 40,6% (tous groupes) M12 : 44% (contrôle), 47% (entretien), 22% (SMS).

Tableau 9 Résumé des données d'observance recueillies dans les 11 études incluses. * score MMAS-8 (la proportion de patients non-observants n'est pas renseignée). § biais statistique (attrition importante).

3.2.3. Impact d'une non-observance sur la maladie

L'effet d'une non-observance a été évaluée grâce à différents scores et questionnaires.

Le DAS28 a été étudié dans six études. Cependant, le paramètre utilisé pour le calcul du DAS28 (CRP ou VS) diffère selon les études et deux d'entre elles ne précisent pas ce paramètre (71) (75). Une étude a évalué l'activité de la maladie grâce au CDAI (68).

De plus, la qualité de vie a été évaluée dans plusieurs études : six études ont travaillé sur le *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) qui évalue l'impact de la maladie sur les activités quotidiennes. Ce score varie de 0 à 3, 0 étant une absence de handicap et 3 la présence d'un handicap invalidant.

Van Heuckelum *et al* (74) ne donne pas d'interprétation des paramètres étudiés (DAS28 et HAQ) du fait du nombre de perdus de vue important (biais d'attrition et perte statistique).

- Scores d'activité : DAS28 et CDAI

L'étude de Curtis *et al* (68) a mis en évidence un score CDAI de $16,82 \pm 14,39$ pour les patients observants vs $20,05 \pm 15,92$ pour les non-observants. La différence montrée n'est pas significative malgré la tendance des non-observants à une activité plus importante de la maladie. De même, De Cuyper *et al* (70), sans donner les résultats obtenus, ne trouve pas de corrélation statistique entre l'observance et le score DAS28-VS.

Dans l'étude de Mary *et al* (75), le lien entre le DAS28 et l'observance a été évalué de deux façons. La première cherche une variation du DAS28 entre M0 et M6 dans les trois groupes à l'étude (contrôle, entretien et SMS) : aucune variation significative n'a été mise en évidence dans ces trois groupes. Cependant, lors d'une deuxième analyse évaluant le DAS28 à M0 chez les patients présentant une mauvaise observance ($3,59 \pm 1,47$), une observance moyenne ($2,57 \pm 1,1$) ou une bonne observance ($2,17 \pm 0,8$), une différence significative a été observée ($p < 0,001$).

Arshad *et al* (69) a observé une différence significative ($p < 0,001$) entre le DAS28-VS des patients observants ($4,38 \pm 1,10$) et celui des non-observants ($5,32 \pm 0,92$). Dans l'étude de Hope *et al* (71) qui recherche les facteurs prédicteurs d'une non-observance chez des patients débutant le méthotrexate, un DAS28 élevé est associé à un plus grand risque de non-observance (OR : 1,1 [1,0-1,4]). Enfin, dans l'étude de Senbel *et al* (73), une amélioration de l'observance s'est accompagnée d'une diminution significative ($p < 0,0001$) du DAS28-CRP (3,9 à M0 vs 3,1 à M6). Ainsi, la proportion de patients en rémission a augmenté : 22,2% à M0 contre 52,3% à M6.

- Handicap physique : HAQ

Comme pour les scores d'activité, Curtis *et al* (68) et De Cuyper *et al* (70) n'ont pas démontré de relation significative entre l'observance et le HAQ.

Dans l'étude de Mary *et al* (75), il a été observé une tendance à la diminution du HAQ dans le groupe SMS ayant amélioré son observance à 6 mois ; cependant cette diminution n'est pas significative. La variation du HAQ dans les autres groupes était également non significative. En revanche, une différence significative ($p = 0,041$) a été observée entre les patients présentant une mauvaise observance ($1,3 \pm 0,99$) et ceux ayant une bonne observance ($0,65 \pm 0,7$).

Michaud *et al* (72) a observé qu'à M0 les patients observants avaient un HAQ de $0,8 \pm 0,7$ et les non-observants un HAQ de $1,1 \pm 0,7$. Un score élevé est significativement associé aux patients en sous-dosage (OR : 2,48 [1,35-4,57]).

A l'inverse, dans l'étude de Senbel *et al* (73), un HAQ initial élevé est un prédicteur de bonne observance ou d'amélioration de celle-ci (OR : 1,81 [1,08-3,06]). Cependant, l'analyse de l'évolution du HAQ entre M0 et M6 montre une diminution significative de celui-ci ($1,8 \pm 0,6$ vs $1,7 \pm 0,6$; $p = 0,004$) avec l'amélioration de l'observance.

3.2.4. Tolérance du méthotrexate

Seules cinq études font mention des effets indésirables et de façon généralement peu développée.

Michaud *et al* (72) ainsi que Senbel *et al* (73) attribuent respectivement 30% et 25% des arrêts du méthotrexate aux effets indésirables ou à une intolérance.

Dans l'étude de Sun *et al* (67), 39,6% des patients ont déclarés avoir déjà souffert d'effets indésirables liés au méthotrexate.

Arshad *et al* (69) n'a pas mis en évidence de différence significative entre les groupes observant et non-observant en terme de fréquence des effets indésirables. Cependant, la fatigue est retrouvée chez 18,2% des patients observants et 39,1% des non-observants ($p = 0,036$). Cette différence n'a été étudiée qu'en analyse univariée et n'a pas été relevée par les auteurs.

Enfin, Hope *et al* (71) impute 34% des cas de non-observance aux effets indésirables.

3.2.5. Evaluation de la qualité des études

Les études de Müller *et al*, Sun *et al*, De Cuyper *et al*, Van Heuckelum *et al*, et Mary *et al* présentent une population représentative des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde en regard de la taille, des caractéristiques démographiques générales et du mode de recrutement.

Curtis *et al*, Hope *et al*, Michaud *et al*, et Senbel *et al* présentent une population plus spécifique, transposable à une proportion limitée de patients. Curtis *et al* étudie des patients avec une maladie active. Hope *et al* étudie des patients en initiation de traitement post-diagnostic donc naïfs de tout DMARD. Michaud *et al* étudie des patients ayant une longue histoire de la maladie et uniquement sous traitement *per os*. Senbel *et al* présente des patients traités uniquement par voie sous-cutanée.

En revanche, l'étude de Kim *et al*, malgré le nombre important de patients inclus présente une population plutôt jeune (47,9 ans en moyenne), réalisée aux Etats-Unis chez des patients bénéficiant d'une prise en charge par assurance maladie ce qui limite la transposition des résultats à la population générale. De même, Arshad *et al* présente une cohorte de patients plutôt petite (n = 100) et jeune (41,5 ans en moyenne).

De Cuyper *et al*, et Mary *et al* sont les seules études dans lesquelles l'observance est évaluée grâce à une association de méthodes subjective et objective.

Müller *et al*, et Kim *et al* évaluent l'observance uniquement grâce à une méthode objective (MPR et PDC respectivement) ce qui, par la nature même des données utilisées, rend impossible l'exploration des causes de non-observance et d'arrêt de traitement. De même, Michaud *et al* n'utilise que le MEMS comme méthode de mesure. Hope *et al* utilise un journal patient grâce auquel est calculé un taux de non-observance. Enfin, Senbel *et al*, et Van Heuckelum *et al* utilisent uniquement des méthodes subjectives validées.

En revanche, Sun *et al*, Curtis *et al*, et Arshad *et al* utilisent un questionnaire patient seul, développé pour leur étude et non basé sur des questionnaires déjà existants et validés.

L'évaluation des perdus de vue n'est pas applicable pour les études de Müller *et al*, Kim *et al*, Sun *et al*, et Arshad *et al*.

Chez De Cuyper *et al*, et Michaud *et al* le nombre de perdus de vue et de patients exclus est inférieur à 10% de la population initiale.

Chez Curtis *et al*, et Hope *et al* la proportion de perdus de vue est de 35% et 40% respectivement. Cependant, dans le cas de Curtis *et al*, l'analyse à M6 est optionnelle. Dans le cas de Hope *et al*, le nombre de patients restant est assez important pour conserver une représentativité de la population.

En revanche, chez Senbel *et al*, et Van Heuckelum *et al* le nombre de perdus de vue a un impact sur les résultats et génère des biais. En effet Senbel *et al* observe un DAS28 plus élevé chez les perdus de vue que chez les patients inclus. Pour Van Heuckelum *et al*, les perdus de vue représentent 45,2% des patients d'une cohorte déjà petite (n = 93) ce qui provoque une perte statistique trop importante pour l'évaluation des résultats.

Certains biais inhérents à la méthode de mesure de l'observance se retrouvent sur plusieurs études. Il existe ainsi, pour les méthodes objectives, l'effet Hawthorn (motivation provoquée par le fait d'être observé). De même, pour les méthodes subjectives, il existe le biais de désirabilité sociale (volonté des participants de se montrer sous une facette positive). Ces biais peuvent être responsables d'une surestimation de l'observance.

Le biais de volontariat (caractéristiques différentes entre les participants et les personnes qui refusent) peut s'appliquer dans les études nécessitant la participation active du patient.

De façon plus spécifique, on retrouve un biais de confusion principalement dans deux études. Kim *et al* (66) étudie l'observance chez des patients dont le traitement est pris en charge par un système d'assurance maladie, ce qui, aux Etats-Unis, n'est pas le cas de tous les patients traités : il existe un risque de surestimation de l'observance par rapport à la population générale. De plus, cette étude ne tient pas compte des arrêts de traitements et génère donc un risque de sous-estimation de l'observance, d'autant plus que la période de suivi est longue (2 ans). Dans l'étude d'Arshad *et al* (69), les résultats peuvent être influencés par les normes sociales : en effet, la majorité des participants sont des femmes. Or les auteurs relèvent l'impact de leur dépendance à leurs parents masculins sur leur capacité, notamment, à obtenir le traitement.

Les perdus de vue sont également à l'origine de biais. Dans le cas de l'étude de Senbel *et al* (73), cela va générer un biais de confusion car les patients perdus de vue présentent un DAS28 plus élevé que les patients inclus dans l'analyse. De la même façon, dans l'étude de Van Heuckelum *et al* (74) le taux de perdus de vue atteint 45,2% dans une cohorte initiale de 93 patients. Ce taux très élevé a généré un biais d'attrition (différence entre le groupe initial et le groupe final) ce qui a engendré une perte statistique trop importante pour permettre une analyse des résultats finaux.

Le tableau 10 ci-dessous résume de façon simplifiée les quatre principaux critères qualité des études de cette revue.

Référence	Représentativité de l'échantillon	Pertinence de la mesure	Perdus de vue/exclus	Biais
Müller <i>et al.</i>	+	+/-	NA	+/-
Kim <i>et al.</i>	-	+/-	NA	+/-
Sun <i>et al.</i>	+	-	NA	+/-
Curtis <i>et al.</i>	+/-	-	+/-	+/-
Arshad <i>et al.</i>	-	-	NA	-
De Cuyper <i>et al.</i>	+	+	+	+/-
Hope <i>et al.</i>	+/-	+/-	+/-	+/-
Michaud <i>et al.</i>	+/-	+/-	+	+
Senbel <i>et al.</i>	+/-	+/-	-	+/-
Van Heuckelum <i>et al.</i>	+	+/-	-	-
Mary <i>et al.</i>	+	+	+/-	+/-

Tableau 10 Evaluation des différents paramètres qualité des études incluses évaluant l'observance. +/- : qualité adéquate mais qui présente un ou plusieurs aspects négatifs avec peu d'impact sur les résultats.

En conclusion, la non-observance relevée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par méthotrexate varie de 9% à 82,9%. Un lien significatif a été montré entre non-observance et DAS28 et/ou HAQ élevé dans plusieurs études.

3.3. Satisfaction des patients vis-à-vis du méthotrexate

Parmi les 4 études retenues : 3 sont des études transversales et 1 est une étude prospective observationnelle. La satisfaction vis-à-vis du méthotrexate est évaluée chez des patients atteints d'arthrite idiopathique juvénile (76), de rhumatisme psoriasique (77) (78) et de polyarthrite rhumatoïde (79).

Ces études ont été publiées entre 2018 et 2022.

Aucune d'entre elles n'évalue la relation entre observance et satisfaction vis-à-vis du traitement.

3.3.1. Caractéristiques démographiques et schémas posologiques

La proportion de femmes est majoritaire dans 3 études (75% à 82%) (76) (77) (79) ; la proportion homme/femme est équivalente dans la dernière (51,1%) (78). La moyenne d'âge est de 53,9 ans (77) et de 65 ans (79). Une troisième étude classe les patients en deux catégories d'âge (78) : 55,1% ont entre 45 et 74 ans, 44,9% ont entre 18 et 44 ans. Enfin, la dernière étude présente une population beaucoup plus jeune : 25,1 ans en moyenne (76).

La durée moyenne de la maladie n'est pas précisée dans 2 des études. Dans les études restantes, cette durée est de 11 et 18,7 ans (79) (76).

Concernant les schémas posologiques, peu d'informations sont données : la seule dose hebdomadaire précisée est de 8 mg/semaine (79). De même, la voie d'administration privilégiée est la voie *per os* (54%) dans l'étude qui donne ce renseignement (76).

3.3.2. Satisfaction avec le méthotrexate

L'étude de Tollisen *et al* (76) est la seule à utiliser un questionnaire validé, le TSQM. Elle évalue la satisfaction au traitement chez de jeunes patients atteints d'arthrite idiopathique juvénile suivis depuis 18,7 ans en moyenne. Parmi les 96 patients de l'étude, seuls 29,2% sont traités par méthotrexate. Il est utilisé en monothérapie dans 42,9% des cas et en association à un bDMARD dans 54% des cas.

La satisfaction vis-à-vis de l'efficacité du traitement est significativement plus élevée ($p = 0,004$) chez les patients traités par bDMARD en monothérapie ($78,7 \pm 15,4$) que celle des patients traités par méthotrexate seul ($60,2 \pm 19,9$). Il en est de même pour la satisfaction globale au traitement ($73,6 \pm 17,7$ vs $52,3 \pm 23,9$, $p = 0,005$).

Pour les patients traités par association méthotrexate + bDMARD, la satisfaction en regard des effets indésirables ($92,2 \pm 15,5$ vs $56,2 \pm 30,9$, $p < 0,001$) et la satisfaction globale ($67,6 \pm 19,8$ vs $47,1 \pm 21,7$, $p = 0,016$) est significativement plus élevée pour la biothérapie que pour le méthotrexate.

En revanche, il n'existe pas de différence significative pour la satisfaction vis-à-vis de la praticité du traitement.

L'étude de Fujiwara *et al* (79) évalue la satisfaction grâce à une échelle de Likert 6 points et explore 4 critères : le coût, l'efficacité, les activités quotidiennes et la satisfaction globale. L'étude a été réalisée chez 2235 adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Aucune donnée pour le méthotrexate seul n'est renseignée concernant la satisfaction des différents critères étudiés. Cependant, une corrélation significative est observée entre l'utilisation du méthotrexate et une amélioration de la satisfaction quant à l'efficacité du traitement (OR : 0,8 [0,66 – 0,96]) ($p = 0,0145$). Une corrélation similaire est observée avec l'utilisation des b/tsDMARD (OR : 0,66 [0,55 – 0,79], $p < 0,001$). Les auteurs concluent à une plus grande satisfaction des patients avec les b/tsDMARD (versus avec le méthotrexate) concernant l'effet sur les symptômes de la maladie.

L'étude de Ogdie *et al* (77) analyse la satisfaction et les préférences de traitement chez 332 patients atteints de rhumatisme psoriasique. Les patients traités par méthotrexate représentent 27,7% de la cohorte. La satisfaction est évaluée grâce à une échelle de Likert 5 points (de « très satisfait » à « très insatisfait »).

Les patients qui ne sont pas satisfait du traitement par méthotrexate représentent 46,7% des cas et voudraient ne pas avoir le méthotrexate dans leur traitement. Les causes relevées d'insatisfaction au traitement sont l'expérience d'effets indésirables (57,6%), un manque d'efficacité (52,5%) et des craintes quant aux effets indésirables sur le long cours (44,1%).

L'étude de Tveit *et al* (78) évalue la satisfaction chez 1221 atteints de psoriasis et/ou de rhumatisme psoriasique. Elle est évaluée grâce à une échelle de Likert 5 points (de « très satisfait » à « très insatisfait »). Parmi les patients atteints de rhumatisme psoriasique (\pm associé à un psoriasis), 20,5% soit 64 patients sont en cours de traitement par méthotrexate et 27,4% soit 85 patients l'ont déjà utilisé mais arrêté.

Parmi les patients ayant de l'expérience avec le méthotrexate, 31,5% se disent insatisfaits ou très insatisfaits de leur traitement. Les causes relevées de cette insatisfaction sont l'expérience d'effets indésirables (60,2%), un manque d'efficacité (24,5%) et des inquiétudes quant aux effets indésirables au long cours (20,9%).

3.3.3. Evaluation de la qualité des études

Le principal problème posé par les études incluses dans l'analyse de satisfaction est la représentativité des populations étudiées. Aucune d'entre elles ne cible que les patients traités par méthotrexate, ce qui conduit ainsi à des sous-groupes de petite taille. Dans l'étude de Fujiwara *et al* (79), la proportion de patients traités par méthotrexate n'est pas précisée. Chez Tollisen *et al* (76), qui évalue la satisfaction chez des patients atteints d'arthrite idiopathique juvénile, l'âge moyen est de 25,1 ans : les résultats ainsi obtenus peuvent difficilement être transposés à une population générale souvent plus âgée de patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique.

Concernant la méthode utilisée, Tveit *et al* (78) pose le problème d'une échelle simple, sans exploration des causes d'insatisfaction. Dans les autres études, la satisfaction est évaluée sur différents aspects du traitement, voire utilise un questionnaire validé pour Tollisen *et al*.

Seule l'étude de Fujiwara *et al* (79) est concernée par les perdus de vue qui représente 5,7% seulement de la population initiale.

Dans les quatre études, un biais de confusion peut être relevé dans les résultats donnés pour le méthotrexate. En effet, elles évaluent toutes la satisfaction à tous les types de DMARD utilisés dans ces pathologies. C'est notamment le cas chez les patients traités ou ayant l'expérience de l'utilisation de bDMARD chez qui l'évaluation du méthotrexate sera influencé par le traitement associé.

Le tableau 11 ci-dessous résume de façon simplifiée les quatre principaux critères qualité des études de cette revue.

Référence	Représentativité de l'échantillon	Pertinence de la mesure	Perdus de vue	Biais
Tollisen <i>et al.</i>	-	+	NA	+/-
Fujiwara <i>et al.</i>	-	+/-	+	+/-
Ogdie <i>et al.</i>	+/-	+/-	NA	+/-
Tveit <i>et al.</i>	+/-	-	NA	+/-

Tableau 11 Evaluation des différents paramètres qualité des études incluses étudiant la satisfaction. +/- : qualité adéquate mais qui présente un ou plusieurs aspects négatifs avec peu d'impact sur les résultats

Deux études relèvent une insatisfaction plus importante avec le méthotrexate qu'avec les biothérapies et deux autres estiment la proportion de patients sous méthotrexate insatisfaits de 31,5% et de 46,7%. Les principales causes d'insatisfaction au méthotrexate sont liées à un sentiment d'inefficacité du traitement, ainsi que l'expérience personnelle et/ou la crainte d'effets indésirables.

3.4. Connaissances sur le médicament

Quatre études ont été incluses : deux sont des études transversales (80) (81), la troisième est une cohorte rétrospective (82) et la dernière est une étude prospective interventionnelle (83). Trois étudient les connaissances chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (80) (81) (82), la dernière étudie les connaissances chez les patients traités par méthotrexate sans distinction au niveau du diagnostic (polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique et autres) (83).

Elles ont été publiées entre 1996 et 2021.

3.4.1. Caractéristiques démographiques

La proportion de femmes est majoritaire dans les quatre études : de 73,1% à 83%. La moyenne d'âge n'est pas précisée dans une des études (80). Pour les trois autres, elle est supérieure à 50 ans (54,9 à 56,8 ans). La durée de la maladie n'est pas précisée dans une des études (83) et est de 4 ans, 9 ans et 13 ans pour les trois autres.

Une des études ne donne aucun renseignement sur le schéma posologique du méthotrexate (81).

La dose moyenne hebdomadaire de méthotrexate est de 15 mg pour deux études (80) (82) et de $12,2 \pm 4$ mg pour la troisième (83). La durée de traitement moyenne est de 2 ans (82) et de 2,5 ans (80). Les deux autres études ne précisent pas cette donnée.

De même, seules deux études détaillent les voies d'administration. Une des études retrouve une majorité de patients traités par voie *per os* (72%) (80) alors que l'autre retrouve une majorité traitée par voie sous-cutanée (60,6%) (82).

Ces données sont résumées dans le tableau 12 ci-dessous.

Références	Durée de la maladie (ans)	Dose de méthotrexate (mg/semaine)	Durée de traitement (ans)	Voie d'administration
Kerr <i>et al.</i> (80)	13	15	2,5	PO : 72% SC : 28%
Barton <i>et al.</i> (81)	9	NR	NR	NR
Fayet <i>et al.</i> (82)	4	15	2	PO : 39,4% SC : 60,6%
Burma <i>et al.</i> (83)	NR	$12,2 \pm 4$	NR	NR

Tableau 12 Résumé des schémas posologiques des études incluses dans l'analyse des connaissances - NR : non renseigné

3.4.2. Connaissances sur le méthotrexate

Dans toutes les études, la connaissance de la fréquence de prise, c'est-à-dire le caractère hebdomadaire du méthotrexate, est élevée : elle varie de 80% à 100%. Dans les deux études avec évaluation de l'amélioration des connaissances, aucune différence significative n'a été observée pour ce paramètre entre le premier et le deuxième questionnaire (82) (83).

Le détail des différents domaines de connaissances est donné dans les tableaux 13 et 14.

L'étude de Kerr *et al* (80) a été réalisée en 2001 et évalue les connaissances qu'ont 93 patients suivis en hôpital de jour à propos du méthotrexate. L'évaluation des connaissances a été réalisée grâce à un questionnaire.

Parmi les patients traités par méthotrexate *per os* (72%), 54% ont su donner leur dose en milligrammes, 42% ont su donner le nombre de comprimés pris et 4% n'ont pas su donner de réponse.

Parmi les patients traités par méthotrexate sous-cutané (28%), 88% ont su donner leur dose en milligrammes. Les 12% restant n'ont pas su répondre.

L'étude de Barton *et al* (81) évalue les connaissances chez 135 patients suivis en service de rhumatologie hospitalier grâce à un questionnaire adapté du *Methotrexate Knowledge Questionnaire* (MKQ). Ce questionnaire, réalisé en anglais, permet d'établir un score de connaissances de 0 à 10.

Un seuil a été défini dans cette étude : un score < 5/10 caractérise de mauvaises connaissances à propos du méthotrexate. 54% des patients de l'étude ont ainsi de mauvaises connaissances.

De plus, il a été démontré une corrélation significative entre de mauvaises connaissances et un faible niveau d'éducation (lycée ou moins) (OR : 3,68 [1,42 – 9,55]), une compréhension limitée de l'anglais (OR : 2,6 [1,14 – 5,90]) et un âge > 55 ans (OR : 3,29 [1,48 - 7,30]).

L'étude de Fayet *et al* (82) est une étude rétrospective évaluant l'impact d'une session d'éducation thérapeutique, réalisée dans le cadre du soin courant avec une infirmière, sur les connaissances de 66 patients grâce à un questionnaire de 20 items. Ce questionnaire est réalisé avant la session puis 6 et/ou 12 mois après. Il établit un score de 0 à 100.

Aucun seuil n'a été établi. Il a été observé à M0 un score moyen de $61 \pm 18,5$, à M6 de $74,4 \pm 16,7$ et à M12 de $73,6 \pm 15$. Une différence significative a été démontrée entre M0 et M6 ($p < 0,001$) et entre M0 et M12 ($p < 0,001$) mais pas entre M6 et M12. Une amélioration significative a été observée concernant l'action retardée du méthotrexate à l'initiation du traitement ($< 50\%$ à M0 vs $> 60\%$ à M6).

De plus, une plus courte durée de la maladie est significativement corrélée à une amélioration plus importante des connaissances ($p = 0,03$).

L'étude de Burma *et al* (83) évalue l'amélioration des connaissances chez 183 patients après une session d'éducation thérapeutique avec une infirmière. Le questionnaire élaboré pour cette étude établi un score de -8 à +13. Le premier questionnaire est réalisé avant la session puis un deuxième est réalisé en autonomie en moyenne 14,7 semaines (environ 3,5 mois) après la session.

Aucun seuil n'a été établi. Le score moyen est de $7,32 \pm 3,9$ à M0 et de $10,23 \pm 3,29$ à M3,5. La différence est significative ($p < 0,001$). Une amélioration des connaissances a été observée dans la quasi-totalité des domaines étudiés.

De plus, une corrélation significative a été observée entre un score de 12 ou 13 (très bonnes connaissances) et un âge > 55 ans (OR : 0,23 [0,07 - 0,73]) : dans cette étude, un âge > 55 ans est associé à un risque quatre fois plus important de mauvaises connaissances sur le méthotrexate.

Référence	Prises hebdomadaires	Alcool	Interactions médicamenteuses	Contraception
Kerr <i>et al.</i>	100%	NA	Aucune : 65% Aspirine (proportion non précisée)	NA
Barton <i>et al.</i>	80%	53%	NA	Femmes < 50 ans : 81% Hommes : 22%
Fayet <i>et al.</i>	M0 > 90% M6 > 90%	M0 > 60% M6 > 80%*	Avec le Bactrim® M0 < 40% M6 > 60%*	M0 < 40% M6 > 60%*
Burma <i>et al.</i>	M0 : 97,1% M3,5 : 97,8%	M0 : 87,8% M3,5 : 96,4%*	NA	M0 : 67,6% M3,5 : 87,1%*

Tableau 13 Proportion de réponses correctes en fonction du domaine d'évaluation – NA : non applicable, c'est-à-dire non évalué dans l'étude. * p < 0,05 (entre la première et la dernière évaluation)

Référence	Effets indésirables					Intérêt de l'acide folique
	Nausées	Stomatite/mucites	Cytopénies	Hépatotoxicité	Pneumopathie	
Kerr <i>et al.</i>	51% (nature non précisée)					NA
Barton <i>et al.</i>	42%	Stomatite : 43%	27%	57%	23%	64%
Fayet <i>et al.</i>	NA	NA	M0 > 50% M6 > 60%	NA	M0 < 60% M6 > 60%	M0 > 70% M6 > 80%*
Burma <i>et al.</i>	M0 : 59,7% M3,5 : 80,6%*	Mucites : M0 : 71,2% M3,5 : 84,9%*	M0 : 49,6% M3,5 : 74,1%*	M0 : 92,8% M3,5 : 97,1%	NA	NA

Tableau 14 Proportion de réponses correctes en fonction du type d'effet indésirable et de l'utilisation de l'acide folique – NA : non applicable, c'est-à-dire non évalué dans l'étude. * p < 0,05 (entre la première et la dernière évaluation)

3.4.3. Evaluation de la qualité des études

De façon générale, la taille de la population dans ces quatre études est plutôt petite. C'est le cas dans l'étude de Kerr *et al* (80) où la moyenne d'âge n'est pas précisée. L'étude de Fayet *et al* (82) est celle qui présente la plus petite population étudiée. De plus, le nombre de perdus de vue n'est pas précisé.

Dans l'étude de Burma *et al* (83), les perdus de vue représentent 24,6% de la cohorte. Les caractéristiques démographiques de ces perdus de vue ne sont pas étudiées : il existe donc un potentiel biais d'attrition impossible à confirmer.

La mesure des connaissances repose sur des questionnaires : Barton *et al* (81) et Fayet *et al* (82) se basent sur le *Methotrexate Knowledge Questionnaire* (MKQ) qui est un questionnaire validé. Burma *et al* (83) utilise un questionnaire qui explore des notions similaires au MKQ. En revanche, Kerr *et al* (80) utilise un questionnaire qui évalue les connaissances dans un nombre limité de domaines.

Le tableau 15 ci-dessous résume de façon simplifiée les quatre principaux critères qualité des études de cette revue.

Référence	Représentativité de l'échantillon	Pertinence de la mesure	Perdus de vue	Biais
Kerr <i>et al.</i>	+/-	-	NA	+
Barton <i>et al.</i>	+	+	NA	+
Fayet <i>et al.</i>	+/-	+	-	+
Burma <i>et al.</i>	+	+/-	-	+/-

Tableau 15 Evaluation des différents paramètres qualité des études incluses évaluant les connaissances sur le méthotrexate. +/- : qualité adéquate mais qui présente un ou plusieurs aspects négatifs avec peu d'impact sur les résultats.

Ainsi, il existe une insuffisance de connaissances sur des critères communs à plusieurs études : la contraception (populations masculines principalement) et les effets indésirables (digestifs et hématologiques notamment). Une amélioration des connaissances est cependant observée dans tous les domaines étudiés à la suite d'une intervention auprès des patients.

4. Discussion

L'objectif principal de ce travail était de faire un état des lieux de l'observance, de la satisfaction et des connaissances des patients traités par méthotrexate dans le cadre de la prise en charge de rhumatisme inflammatoire chronique. Nous avons également recueilli les données de ces études qui établissent un lien entre observance, satisfaction et connaissances avec l'activité de la maladie et l'évolution de ces paramètres après une modification de la prise en charge des patients traités.

Pour cela, il nous a semblé intéressant d'utiliser la méthode PRISMA appliquée à une recherche dans les bases de données Embase et Pubmed. Cette méthode a l'avantage d'être fréquemment utilisée et permet l'uniformisation des résultats présentés. Ensuite, en absence d'outil consensus, l'évaluation de la qualité des études a été réalisée grâce à un ensemble de critères inspirés de l'échelle Strobe.

4.1. Observance médicamenteuse

Cette analyse a été réalisée sur onze récentes études. Cependant, elles ciblent toutes des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les résultats obtenus ne peuvent donc qu'être extrapolés dans les autres populations utilisant le méthotrexate.

Nous avons observé des résultats variables de non-observance [9%-82,9%] en fonction de la méthode de mesure, de la durée de suivi ou encore du seuil de non-observance défini. Il est difficile de conclure à une mauvaise observance au méthotrexate des patients en général, cependant la majorité des études de cette revue a constaté une non-observance supérieure à 20%. Il existe donc une observance suboptimale des patients sous méthotrexate atteints de rhumatisme inflammatoire chronique. Ces résultats sont cohérents avec ceux de la revue de Curtis *et al* (84), ainsi qu'avec la non-observance évaluée dans les maladies chroniques (hypertension, diabète et asthme principalement) (2) (85–87).

Il existe un risque important de sous-estimation de cette non-observance liée à l'utilisation de méthodes souvent subjectives. Cependant, l'étude ayant le taux le plus élevé de non-observance (Kim *et al*) a probablement surestimé cette valeur en n'ayant pas tenu compte des arrêts de traitement. On peut donc supposer que la proportion réelle de patients non-observants atteints de polyarthrite rhumatoïde est moins hétérogène que ce que nous avons constaté dans cette revue.

De nombreuses études considèrent qu'une observance $\geq 80\%$ du temps est un seuil suffisant d'efficacité du traitement (57). C'est aussi le seuil choisi dans la majorité des études sélectionnées dans notre analyse. Néanmoins, il s'agit d'un seuil arbitraire. Morrison *et al* (88) a déterminé, dans une

étude pharmacocinétique du méthotrexate chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, qu'il y a une perte d'efficacité du traitement à partir de trois doses consécutives manquées ; dans le cas des patients en initiation de traitement, une dose manquée retarde l'obtention d'une concentration cellulaire efficace de 1,6 semaine en moyenne. Parmi les études analysées, seule l'étude de Hope *et al* évalue la durée de non-observance qui est en moyenne de $2,1 \pm 2,5$ semaines chez des patients débutant le traitement. Ainsi, l'observance est un paramètre important de l'efficacité thérapeutique chez les patients en initiation de traitement ainsi que chez les patients en reprise de traitement après un arrêt prolongé. Sont également concernés les patients avec une mauvaise observance durable dans le temps ou en rupture de traitement. Il est cependant difficile d'extrapoler ces résultats sur l'utilisation du méthotrexate en association aux biothérapies à visée anti-immunisation.

La recherche d'une influence de l'observance sur l'activité de la maladie et le handicap fonctionnel a donné des résultats plus mitigés. Cependant, il existe plus d'arguments en faveur d'un lien significatif. Les études restantes ne montrent pas de corrélation significative, et l'une d'elle présentent des résultats non-interprétables (Van Heuckelum *et al*).

Nous savons que l'observance a un impact majeur sur l'activité de la maladie des patients au diagnostic récent et en instauration de traitement. Cependant, cela n'a pas été observé dans notre analyse du fait du faible nombre d'études qui évaluent l'observance chez des patients nouvellement diagnostiqués. En effet, la majorité des études incluses sont réalisées chez des populations de patients avec une maladie ancienne : les résultats peuvent être influencés par l'évolution naturelle de la maladie et une dégradation fonctionnelle des patients. Néanmoins, parmi les études qui ont évalué l'impact d'une amélioration de l'observance à la suite d'un changement de prise en charge, il a été montré une amélioration des critères d'activité. Ainsi, même chez des patients avec une maladie ancienne, il est possible d'agir sur l'observance pour améliorer l'activité de la maladie et la qualité de vie.

Agir sur l'observance nécessite cependant de mettre en évidence les facteurs qui vont l'influencer. Or, ils sont très variables d'une étude à une autre voire contradictoires (84). On peut tout de même en relever certains qui sont plus fréquemment mis en évidence : c'est notamment le cas de l'expérience d'effets indésirables ou de la crainte de ces effets sur le long terme. Hope *et al* a estimé qu'un tiers environ de la non-observance est imputable à ces effets indésirables.

4.2. Satisfaction et connaissances

La satisfaction au traitement médicamenteux est un paramètre auquel les études s'intéressent depuis peu de temps et qui ne fait l'objet d'une évaluation approfondie que dans peu de publications à l'heure actuelle. Ceci explique pourquoi nous n'avons retenu que quatre études. Nous avons été confrontés au problème que toutes ces études ne ciblent pas seulement le méthotrexate mais un large panel de médicaments. De plus, aucune étude de la corrélation entre la satisfaction et l'observance n'a été réalisée. En revanche, les populations incluses ne sont pas limitées aux seuls patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

De ces quatre études, on peut néanmoins en tirer deux observations : 1. la satisfaction vis-à-vis du méthotrexate est inférieure à celle des bDMARD, 2. les principales causes d'insatisfaction sont les effets indésirables et un manque d'efficacité ressenti par les patients. On retrouve les mêmes résultats dans des études réalisées chez des patients atteints de psoriasis en plaque (89,90).

Les connaissances qu'ont les patients de leurs traitements médicamenteux sont plus largement étudiées et font l'objet de plus nombreuses publications. Elles représentent un axe d'intervention thérapeutique aujourd'hui très ciblé. Nous n'avons cependant inclus que quatre études, ce qui est un faible nombre. Il est probable que les termes utilisés dans la recherche n'ont pas été assez précis : en effet, le seul terme « knowledge » renvoie non seulement aux connaissances à propos des médicaments mais également aux connaissances scientifiques de façon générale. Ainsi, ce manque de spécificité des termes utilisés est à l'origine d'une recherche incomplète.

Comme pour l'analyse de la satisfaction, aucune de ces études n'analyse la corrélation entre les connaissances et l'activité de la maladie.

Néanmoins, les deux études faisant l'objet d'une évaluation des connaissances à la suite d'une session d'éducation thérapeutique avec une infirmière ont montré une amélioration significative des connaissances des patients sur le méthotrexate. Il existe ainsi une marge de progression des patients sous méthotrexate atteints de rhumatisme inflammatoire chronique.

4.3. Intervention pharmaceutique

Malgré l'importance donnée à l'éducation thérapeutique par les recommandations nationales et internationales (13) des rhumatismes inflammatoires chroniques, les études faisant l'objet d'une intervention pharmaceutique sont rares. A notre connaissance, seule une d'entre elles, incluse dans cette revue, fait l'objet d'un entretien pharmaceutique dans l'objectif d'améliorer l'observance ; malheureusement aucun bénéfice n'est montré ici. Cependant, avant de conclure à une inefficacité de l'entretien pharmaceutique, des études supplémentaires sont nécessaires pour corroborer ce résultat.

Des plus, les bénéfices d'un entretien patient avec un pharmacien clinicien ont fait preuve de leur efficacité dans de nombreux autres domaines médicaux. Au Japon notamment, il existe depuis les années 2000 des cliniques pharmaceutiques au sein des hôpitaux qui ont pour objectif d'améliorer la prise en charge médicamenteuse des patients (91). Au CHU de Bordeaux, nous réalisons déjà des entretiens pharmaceutiques en transplantation d'organe solide et en greffe de cellules souches hématopoïétiques. Dans le cadre de la transplantation rénale, une amélioration des connaissances a été démontrée (22).

Ainsi, un entretien pharmaceutique pourrait permettre d'identifier les barrières à l'observance, de cibler les connaissances à acquérir sur le méthotrexate et d'améliorer la satisfaction au traitement. Cela donnerait aux patients les moyens de gérer leurs médicaments au quotidien.

4.4. Limites de ce travail

La revue de littérature présentée ici est soumise à plusieurs limites. La première est que la recherche et l'analyse des études incluses a été réalisée par une seule personne. Cela a notamment pu conduire à exclure des études qui auraient contribué aux résultats de cette revue ainsi qu'à biaiser l'analyse des résultats obtenus.

De plus, et malgré un lien significatif démontré entre non-observance et maladie active, il est difficile de mettre en évidence une relation de cause à effet. Il a été constaté qu'une non-observance peut être à l'origine d'inefficacité du traitement mais également qu'une inefficacité du médicament peut rendre les patients moins satisfaits et moins observants.

Enfin, le choix d'une limite de temps (2016) pour la recherche de résultats de non-observance chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde a pu contribuer à exclure des études d'intérêt pour notre travail.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

D'après la revue de littérature présentée dans ce travail nous pouvons conclure que de nombreux patients manquent de connaissances à propos du méthotrexate, qu'il existe une insatisfaction à ce traitement et surtout que la non-observance est un problème récurrent. Aujourd'hui, le principal enjeu est de rendre le patient acteur de sa prise en charge et de mettre en place des interventions permettant d'optimiser le traitement par méthotrexate avec pour objectif d'améliorer les connaissances, la satisfaction et l'observance.

Lors de l'enquête réalisée au CHU de Bordeaux, on a pu observer un défaut d'observance, de satisfaction et de connaissances chez plusieurs de nos patients. Ces résultats sont cohérents avec ceux observés dans cette revue de littérature. De plus, les données dans la littérature sur l'intérêt d'un entretien pharmaceutique en rhumatologie sont rares. Il nous paraît raisonnable d'envisager la mise en place d'une intervention pharmaceutique ciblée sur le méthotrexate. En effet, cela permettrait d'apporter une expertise nouvelle à l'éducation thérapeutique des patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique.

La perspective du travail présenté ici est de proposer une étude qui évaluera, chez les patients traités par méthotrexate dans le service de rhumatologie du CHU de Bordeaux, l'observance, la satisfaction et les connaissances sur le médicament. Ceci nous permettra par la suite de proposer un entretien pharmaceutique ciblé et adapté aux besoins de notre population de patients. Les possibilités sont nombreuses : conciliation, entretien et plan de prise construit avec le patient qui permettent de proposer un plan pharmaceutique personnalisé.

Les bénéfices attendus seraient, à court terme, une amélioration des connaissances et de la satisfaction à propos du méthotrexate. A long terme, une amélioration de l'observance sera recherchée. Cela permettrait de diminuer le nombre de patients sous b/tsDMARD ou, pour ceux qui nécessitent ce traitement, d'allonger sa durée de vie avant échappement thérapeutique.

Annexes

Annexe 1 : Stratégie de recherche pour l'observance dans la polyarthrite rhumatoïde

Etape de recherche	Termes de recherche	Nombre de références (Embase)
#1	Methotrexate	204 608
#2	Rheumatoid arthritis	262 097
#3	Adherence OR Medication adherence OR Nonadherence OR Compliance	299 086
#4	#1 AND #2 AND #3	743
#5	English:la OR French:la	35 876 000
#6	#4 AND #5	733
#7	#6 AND (2016 OR 2017 OR 2018 OR 2019 OR 2020 OR 2021 OR 2022)	348

Annexe 2 : Stratégie de recherche pour l'observance dans les spondyloarthrites

Etape de recherche	Termes de recherche	Nombre de références (Embase)
#1	Methotrexate	204 608
#2	Spondylarthritis OR psoriatic arthritis	68 493
#3	Adherence OR Medication adherence OR Nonadherence OR Compliance	299 086
#4	#1 AND #2 AND #3	191
#5	English:la OR French:la	35 876 000
#6	#4 AND #5	188

Annexe 3 : Stratégie de recherche pour l'observance dans la PPR et l'ACG

Etape de recherche	Termes de recherche	Nombre de références (Embase)
#1	Methotrexate	204 608
#2	Giant cell arteritis OR horton OR rheumatic polymyalgia	32 337
#3	Adherence OR Medication adherence OR Nonadherence OR Compliance	299 086
#4	#1 AND #2 AND #3	19
#5	English:la OR French:la	35 876 000
#6	#4 AND #5	19

Annexe 4 : Stratégie de recherche pour la satisfaction dans la polyarthrite rhumatoïde

Etape de recherche	Termes de recherche	Nombre de références (Embase)
#1	Methotrexate	204 608
#2	Rheumatoid arthritis	262 097
#3	Satisfaction OR Medication satisfaction OR Patient satisfaction	330 136
#4	#1 AND #2 AND #3	256
#5	English:la OR French:la	35 876 000
#6	#4 AND #5	249

Annexe 5 : Stratégie de recherche pour la satisfaction dans les spondyloarthrites

Etape de recherche	Termes de recherche	Nombre de références (Embase)
#1	Methotrexate	204 608
#2	Spondylarthritis OR Psoriatic arthritis	68 493
#3	Satisfaction OR Medication satisfaction OR Patient satisfaction	330 136
#4	#1 AND #2 AND #3	96
#5	English:la OR French:la	35 876 000
#6	#4 AND #5	95

Annexe 6 : Stratégie de recherche pour la satisfaction dans la PPR et l'ACG

Etape de recherche	Termes de recherche	Nombre de références (Embase)
#1	Methotrexate	204 608
#2	Giant cell arteritis OR horton OR rheumatic polymyalgia	32 337
#3	Satisfaction OR Medication satisfaction OR Patient satisfaction	330 136
#4	#1 AND #2 AND #3	4
#5	English:la OR French:la	35 876 000
#6	#4 AND #5	4

Références bibliographiques

1. Pina Vegas L, Drouin J, Dray-Spira R, Weill A. Prévalence, mortalité et traitements de la polyarthrite rhumatoïde : étude de cohorte française de 2010 à 2019 à partir des données du SNDS. *Revue du Rhumatisme*. déc 2021;88:A22-3.
2. Sabaté E, World Health Organization, éditeurs. *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. Geneva: World Health Organization; 2003. 198 p.
3. ERC. Les rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) en France | Ensemble contre les rhumatismes [Internet]. [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ensemblecontrelesrhumatismes.org/fr/content/les-rhumatismes-inflammatoires-chroniques-ric-en-france>
4. Rat AC. Épidémiologie de la spondyloarthrite au xxie siècle. *Revue du Rhumatisme Monographies*. sept 2014;81(4):225-9.
5. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritits, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Care Res*. juin 2019;71(6):717-34.
6. Artérite à cellules géantes [Internet]. RESO Bordeaux. [cité 27 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.reso-bordeaux.fr/pathologies/acg/>
7. COFER. Liste des items de l'ECN [Internet]. [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: <http://www.lecofer.org/liste-des-items-ecn.php>
8. Croia C, Bursi R, Sutera D, Petrelli F, Alunno A, Puxeddu I. Review One year in review 2019: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(3):347-57.
9. Rosenman KD, Zhu Z. Pneumoconiosis and Associated Medical Conditions. *Am J Ind Med*. janv 1995;27(1):107-13.
10. McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2205-19.
11. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *The Lancet*. juin 2011;377(9783):2127-37.
12. Toussirot E. Quels facteurs contribuent au développement de la PPR ? *Rhumatos*. janv 2014;11(94):10-5.

13. Daïen C, Hua C, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Dubremetz M, Dougados M, et al. Actualisation des Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme*. janv 2019;86(1):8-24.
14. Fraser JA, Weyand CM, Newman NJ, Biousse V. The Treatment of Giant Cell Arteritis. *Rev Neurol Dis*. 2008;5(3):140-52.
15. Wendling D, Lukas C, Prati C, Claudepierre P, Gossec L, Goupille P, et al. 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. mai 2018;85(3):275-84.
16. Manning VL, Hurley MV, Scott DL, Coker B, Choy E, Bearne LM. Education, self-management, and upper extremity exercise training in people with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Care Research*. févr 2014;66(2):217-27.
17. La rééducation et réadaptation fonctionnelle en rhumatologie | la rhumatologie pour tous [Internet]. [cité 7 mai 2022]. Disponible sur: <https://public.larhumatologie.fr/la-reeducation-et-readaptation-fonctionnelle-en-rhumatologie>
18. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. juin 2017;76(6):978-91.
19. Goodman SM, Springer B, Guyatt G, Abdel MP, Dasa V, George M, et al. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty: ACR/AAHKS GUIDELINE FOR PERIOPERATIVE MANAGEMENT. *Arthritis & Rheumatology*. août 2017;69(8):1538-51.
20. Steel L, Bukhari M, Dasgupta B. 2015 EULAR–ACR recommendations for polymyalgia rheumatica: the message and next steps. *Rheumatology*. juin 2016;55(6):955-6.
21. Marcum ZA, Jiang S, Bacci JL, Ruppert TM. Pharmacist-led interventions to improve medication adherence in older adults: A META-ANALYSIS. *J American Geriatrics Society*. nov 2021;69(11):3301-11.
22. Chambord J, Couzi L, Merville P, Moreau K, Xuereb F, Djabarouti S. Benefit of a pharmacist-led intervention for medication management of renal transplant patients: a controlled before-and-after study. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. janv 2021;12:204062232110052.
23. Dejean C, Richard D. Mécanismes d'action des glucocorticoïdes. *La Revue de Médecine Interne*. mai 2013;34(5):264-8.

24. Sibilía J. Les corticoïdes : mécanismes d'action. *La lettre du rhumatologue*. 2003;289.
25. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWW, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. juin 2020;79(6):685-99.
26. Hoes JN, Jacobs JWG, Verstappen SMM, Bijlsma JWW, Van der Heijden GJMG. Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 déc 2009;68(12):1833-8.
27. Richter B, Neises G, Clar C. Glucocorticoid withdrawal schemes in chronic medical disorders A systematic review. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2002;31:751-78.
28. Combe B, Rincheval N, Benessiano J, Berenbaum F, Cantagrel A, Daurès JP, et al. Five-year Favorable Outcome of Patients with Early Rheumatoid Arthritis in the 2000s: Data from the ESPOIR Cohort. *J Rheumatol*. oct 2013;40(10):1650-7.
29. Weinblatt ME. Methotrexate in rheumatoid arthritis: a quarter century of development. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2013;124:16-25.
30. Wilke WS, Calabrese LH, Scherbel AL. Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis; pilot study. *Cleve Clin Q*. 1980;47(4):305-9.
31. Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA, Fraser PA, Holdsworth DE, Glass DN, et al. Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 28 mars 1985;312(13):818-22.
32. Friedman B, Cronstein B. Mécanisme d'action du méthotrexate dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme*. mars 2020;87(2):92-8.
33. Cronstein BN, Aune TM. Methotrexate and its mechanisms of action in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. mars 2020;16(3):145-54.
34. van Roon EN, van de Laar MAFJ. Methotrexate bioavailability. *Clin Exp Rheumatol*. oct 2010;28(5 Suppl 61):27-32.
35. Wang W, Zhou H, Liu L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. *European Journal of Medicinal Chemistry*. oct 2018;158:502-16.
36. Mazaud C, Fardet L. Relative risk of and determinants for adverse events of methotrexate prescribed at a low dose: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Br J Dermatol*. oct 2017;177(4):978-86.
37. Etat des connaissances sur le méthotrexate [Internet]. 2020 [cité 20 août 2022]. Disponible sur: https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=468

38. Takeda M, Babu E, Narikawa S, Endou H. Interaction of human organic anion transporters with various cephalosporin antibiotics. *European Journal of Pharmacology*. mars 2002;438(3):137-42.
39. Gaujoux-Viala C, Paternotte S, Combe B, Dougados M. Evidence of the symptomatic and structural efficacy of methotrexate in daily practice as the first disease-modifying drug in rheumatoid arthritis despite its suboptimal use: results from the ESPOIR early synovitis cohort. *Rheumatology*. 1 sept 2012;51(9):1648-54.
40. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*. sept 2001;358(9285):903-11.
41. Watelet B, Samson M, de Boysson H, Bienvenu B. Treatment of giant-cell arteritis, a literature review. *Modern Rheumatology*. 3 sept 2017;27(5):747-54.
42. Hellmich B, Águeda AF, Monti S, Luqmani R. Treatment of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis—Current and Future. *Curr Rheumatol Rep*. déc 2020;22(12):84.
43. Schaeffer T, Truchetet ME, Kostine M, Barnetche T, Bannwarth B, Richez C. Immunogenicity of biologic agents in rheumatoid arthritis patients: lessons for clinical practice. *Rheumatology*. févr 2016;55(2):210-20.
44. Jani M, Barton A, Warren RB, Griffiths CEM, Chinoy H. The role of DMARDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases. *Rheumatology*. 1 févr 2014;53(2):213-22.
45. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. juin 2020;79(6):700.1-712.
46. Dejaco C, Singh YP, Perel P, Hutchings A, Camellino D, Mackie S, et al. 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. oct 2015;74(10):1799-807.
47. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgerit F, de Boysson H, Brouwer E, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. janv 2020;79(1):19-30.
48. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res*. avr 2011;63(4):465-82.

49. Lamouroux A, Magnan A, Vervloet D. Compliance, observance ou adhésion thérapeutique : de quoi parlons-nous ? *Revue des Maladies Respiratoires*. févr 2005;22(1):31-4.
50. Baudrant-Boga M, Lehmann A, Allenet B. Penser autrement l'observance médicamenteuse : d'une posture injonctive à une alliance thérapeutique entre le patient et le soignant – Concepts et déterminants. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. janv 2012;70(1):15-25.
51. Bureau M. *L'observance thérapeutique: ses facteurs et ses enjeux*. [Nancy]: Henri Pointcaré, Nancy 1; 2001.
52. B. Nachega J, C. Marconi V, U. van Zyl G, M. Gardner E, Preiser W, Y. Hong S, et al. HIV Treatment Adherence, Drug Resistance, Virologic Failure: Evolving Concepts. *IDDT*. 1 avr 2011;11(2):167-74.
53. Khilfeh I, Guyette E, Watkins J, Danielson D, Gross D, Yeung K. Adherence, Persistence, and Expenditures for High-Cost Anti-Inflammatory Drugs in Rheumatoid Arthritis: An Exploratory Study. *JMCP*. avr 2019;25(4):461-7.
54. Cottin Y, Lorgis L, Gudjoncik A, Buffet P, Brulliard C, Hachet O, et al. Observance aux traitements : concepts et déterminants. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*. déc 2012;4(4):291-8.
55. Anghel LA, Farcas AM, Oprean RN. An overview of the common methods used to measure treatment adherence. *Medicine and Pharmacy Reports*. 22 avr 2019;92(2):117-22.
56. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *BioMed Research International*. 2015;2015:1-12.
57. Nau DP. Proportion of Days Covered (PDC) as a Preferred Method of Measuring Medication Adherence. :3.
58. Shikar R, Rentz AM. Satisfaction with Medication: An Overview of Conceptual, Methodologic, and Regulatory Issues. *Value in Health*. mars 2004;7(2):204-15.
59. Dias-Barbosa C, Balp, Kulich K, Germain N, Rofail D. A literature review to explore the link between treatment satisfaction and adherence, compliance, and persistence. *PPA*. janv 2012;39.
60. Solano M, Daguindau E, Faure C, Loriod P, Pain C, Maes AC, et al. Oral therapy adherence and satisfaction in patients with multiple myeloma. *Annals of Hematology*. 1 juill 2021;100(7):1803-13.
61. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, Colman SS, Kumar RN, Brod M, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2004;13.

62. Ruiz MA, Pardo A, Rejas J, Soto J, Villasante F, Aranguren JL. Development and Validation of the "Treatment Satisfaction with Medicines Questionnaire" (SATMED-Q)©. *Value in Health*. sept 2008;11(5):913-26.
63. Fayet F, Savel C, Rodere M, Pereira B, Abdi D, Mathieu S, et al. The development of a questionnaire to evaluate rheumatoid arthritis patient's knowledge about methotrexate. *J Clin Nurs*. mars 2016;25(5-6):682-9.
64. L'accompagnement pharmaceutique des patients sous AVK [Internet]. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/sante-prevention/accompagnements/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques/avk>
65. Müller S, Wilke T, Fuchs A, Maywald U, Flacke JP, Heinisch H, et al. Non-persistence and non-adherence to MTX therapy in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study based on German RA patients. *PPA*. juill 2017;Volume 11:1253-64.
66. Kim G, Barner JC, Rascati K, Richards K. Examining Time to Initiation of Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs and Medication Adherence and Persistence Among Texas Medicaid Recipients With Rheumatoid Arthritis. *Clinical Therapeutics*. mars 2016;38(3):646-54.
67. Sun J, Dai S, Zhang L, Feng Y, Yu X, Zhang Z. Investigating the safety and compliance of using csDMARDs in rheumatoid arthritis treatment through face-to-face interviews: a cross-sectional study in China. *Clin Rheumatol*. mai 2021;40(5):1789-98.
68. Curtis JR, Bharat A, Chen L, Greenberg JD, Harrold L, Kremer JM, et al. Agreement between Rheumatologist and Patient-reported Adherence to Methotrexate in a US Rheumatoid Arthritis Registry. *J Rheumatol*. juin 2016;43(6):1027-9.
69. Arshad N, Ahmad NM, Saeed MA, Khan S, Batool S, Farman S. Adherence to methotrexate therapy in Rheumatoid Arthritis. *Pak J Med Sci*. 20 févr 2016;32(2):413-7.
70. De Cuyper E, De Gucht V, Maes S, Van Camp Y, De Clerck LS. Determinants of methotrexate adherence in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol*. mai 2016;35(5):1335-9.
71. Hope HF, Hyrich KL, Anderson J, Bluett J, Sergeant JC, Barton A, et al. The predictors of and reasons for non-adherence in an observational cohort of patients with rheumatoid arthritis commencing methotrexate. *Rheumatology*. 13 juill 2019;kez274.
72. Michaud K, Vrijens B, Tousset E, Pedro S, Schumacher R, Dasic G, et al. Real-World Adherence to Oral Methotrexate Measured Electronically in Patients With Established Rheumatoid Arthritis. *ACR Open Rheuma*. nov 2019;1(9):560-70.

73. Senbel E, Tropé S, Herman-Demars H, Zinovieva E, Courbeyrette A, Clerson P, et al. Benefits of Switch from Oral to Subcutaneous Route on Adherence to Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis in Real Life Setting. PPA. avr 2021;Volume 15:751-60.
74. van Heuckelum M, van den Ende CH, van Dulmen S, van den Bemt BJ. Electronic Monitoring Feedback for Improving Medication Adherence and Clinical Outcomes in Early Rheumatoid Arthritis: A Randomized Clinical Trial. PPA. mai 2021;Volume 15:1107-19.
75. Mary A, Boursier A, Desailly Henry I, Grados F, Séjourné A, Salomon S, et al. Mobile Phone Text Messages and Effect on Treatment Adherence in Patients Taking Methotrexate for Rheumatoid Arthritis: A Randomized Pilot Study. Arthritis Care Res. oct 2019;71(10):1344-52.
76. Tollisen A, Flatø B, Selvaag AM, Aasland A, Ingebrigtsen T, Sagen J, et al. Treatment Satisfaction With and Adherence to Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Adult Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis. Arthritis Care Res. févr 2021;73(2):221-31.
77. Ogdie A, Myers K, Mansfield C, Tillett W, Nash P, Leach C, et al. Experiences and Treatment Preferences in Patients With Psoriatic Arthritis: A Cross-Sectional Study in the ArthritisPower Registry. Rheumatol Ther. avr 2022;9(2):735-51.
78. Tveit KS, Duvetorp A, Østergaard M, Skov L, Danielsen K, Iversen L, et al. Treatment use and satisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis: results from the NORdic PATient survey of Psoriasis and Psoriatic arthritis (NORPAPP). J Eur Acad Dermatol Venereol. févr 2019;33(2):340-54.
79. Fujiwara T, Kondo M, Yamada H, Haraguchi A, Fujimura K, Sakuraba K, et al. Factors affecting patient satisfaction related to cost and treatment effectiveness in rheumatoid arthritis: results from the multicenter observational cohort study, FRANK Registry. Arthritis Res Ther. déc 2022;24(1):53.
80. Kerr KL, Cox AR. A determination of patient awareness of the safety issues surrounding treatment with methotrexate. The Pharmaceutical Journal. 28 juin 2003;207:900-1.
81. Barton JL, Schmajuk G, Trupin L, Graf J, Imboden J, Yelin EH, et al. Poor knowledge of methotrexate associated with older age and limited English-language proficiency in a diverse rheumatoid arthritis cohort. Arthritis Res Ther. 2013;15(5):R157.
82. Fayet F, Pereira B, Fan A, Rodere M, Savel C, Berland P, et al. Therapeutic education improves rheumatoid arthritis patients' knowledge about methotrexate: a single center retrospective study. Rheumatol Int. nov 2021;41(11):2025-30.
83. Burma MR, Rachow JW, Saag KG, Kolluri S. Methotrexate patient education: A quality improvement study. Arthritis Care & Research. juin 1996;9(3):216-22.

84. Curtis JR, Bykerk VP, Aassi M, Schiff M. Adherence and Persistence with Methotrexate in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *J Rheumatol.* nov 2016;43(11):1997-2009.
85. Maura G, Pariente A, Alla F, Billionnet C. Adherence with direct oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation new users and associated factors: a French nationwide cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* nov 2017;26(11):1367-77.
86. Jüngst C, Gräber S, Simons S, Wedemeyer H, Lammert F. Medication adherence among patients with chronic diseases: a survey-based study in pharmacies. *QJM: An International Journal of Medicine.* 1 juill 2019;112(7):505-12.
87. Unni EJ, Gupta S, Sternbach N. Using the Medication Adherence Reasons Scale (MAR-Scale) in asthma and chronic obstructive pulmonary disease to determine the extent and identify the reasons for non-adherence. *Respiratory Medicine.* avr 2021;179:106337.
88. Morrison A, Stauffer ME, Kaufman AS. Effect of Missed Doses on the Therapeutic Effect of Methotrexate for Rheumatoid Arthritis: A Pharmacokinetic Modeling Study. *OARRR.* sept 2021;Volume 13:267-74.
89. Callis Duffin K, Yeung H, Takeshita J, Krueger GG, Robertson AD, Troxel AB, et al. Patient satisfaction with treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis in clinical practice. *Br J Dermatol.* mars 2014;170(3):672-80.
90. Schaarschmidt M, Kromer C, Herr R, Schmieder A, Goerdts S, Peitsch W. Treatment Satisfaction of Patients with Psoriasis. *Acta Derm Venerol.* 2015;95(5):572-8.
91. Yamada K, Nabeshima T. Pharmacist-managed clinics for patient education and counseling in Japan: current status and future perspectives. *J Pharm Health Care Sci.* déc 2015;1(1):2.

Serment de Galien

En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

RESUME : Le méthotrexate est un médicament couramment prescrit dans les rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC). Son efficacité est conditionnée par une bonne observance médicamenteuse. Elle peut être influencée par la satisfaction et les connaissances du patient vis-à-vis de la prise en charge de sa pathologie. Notre objectif est d'explorer et analyser les données publiées sur l'observance médicamenteuse, la satisfaction et l'état des connaissances des patients traités par méthotrexate dans le cadre de la prise en charge de leurs RIC. Une recherche systématique de littérature a été réalisée selon les recommandations PRISMA dans les bases de données Embase et Pubmed. L'évaluation de la qualité des études incluses dans cette revue a été réalisée sur un ensemble de critères basés sur l'échelle Strobe. Parmi les 1638 références recueillies, 11 ont été incluses pour l'analyse de l'observance, 4 pour les analyses de la satisfaction et des connaissances, respectivement. Les résultats de non-observance varient de 9% à 82,9% chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde uniquement. La satisfaction à l'égard du méthotrexate observée est plus faible que celle pour les biothérapies. Elle est corrélée à l'apparition d'effets indésirables et/ou au manque d'efficacité. Au vu des données de la littérature, nous pouvons constater un défaut d'observance au méthotrexate chez les patients traités pour un RIC ; cette donnée est corrélée à un niveau de connaissance et un niveau de satisfaction du patient insuffisants à l'égard de son traitement. Le principal enjeu à présent est d'optimiser la prise en charge des patients du CHU de Bordeaux sous méthotrexate. Ainsi, la mise en place en perspective d'un entretien pharmaceutique ciblé sur le méthotrexate pourrait constituer un axe d'amélioration de cette prise en charge.

TITLE : Medication adherence, satisfaction and knowledge in methotrexate-treated patients with chronic inflammatory rheumatic diseases : literature review

ABSTRACT : In chronic rheumatic diseases, methotrexate is an often prescribed-treatment. Its efficacy is tightly linked to medication adherence which can be affected by satisfaction and patient knowledge towards their disease treatment. We aim to survey and analyse literature available-data about medication adherence, satisfaction and knowledge of patients under methotrexate with chronic inflammatory rheumatism. We did a systematic literature review according to the PRISMA recommendations on the databases Embase and Pubmed. Quality assessment was done according to criterions based on the Strobe scale. Among a total of 1638 references, 11 studies were included for adherence, 4 were included for satisfaction and for knowledge, respectively. The overall results of non-adherence vary from 9% to 82.9% among rheumatoid arthritis patients only. Satisfaction to methotrexate is lower than satisfaction to biotherapy, and is related to side effects and/or treatment lack of efficacy. With the collected literature data, we can notice a lack of methotrexate adherence in patients with chronic inflammatory rheumatism, which is correlated with low satisfaction and knowledge. The main issue now is to optimize our patient's care, by means of a pharmacist-led intervention targeted on methotrexate.

MOTS-CLES : Pharmacie clinique, Méthotrexate, Observance thérapeutique, Rhumatologie

DISCIPLINE : Pharmacie

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Université de Bordeaux
UFR des Sciences Pharmaceutiques
Collège des Sciences de la Santé
146 rue Léo Saignat
33076 Bordeaux Cedex