



ORIGINAL ARTICLE

Methotrexate maintenance therapy and quality of life during the targeted therapy era in rheumatoid arthritis

Selma ABDELLAOUI, Bilal BENGANA, Abdenour BOUKABOUS, Salima LEFKIR-TAFIANI

ABSTRACT

Introduction: The persistence with methotrexate (MTX) to at least 1 year in rheumatoid arthritis (RA) is highly variable. Moreover, the quality-of-life level in patients with RA is often overlooked. The objective of this study was to determine the rate of maintenance at 1 year of combination therapy with different biologics, to analyze predictive factors for MTX maintenance therapy, and to compare evaluation scores and quality of life levels in patients receiving monotherapy (biologic only) versus combination therapy with methotrexate. **Patients and methods:** We performed a descriptive study of 56 patients with RA meeting the ACR 2010 criteria. **Results:** Fifty-six patients were included. RF was positive in 61.90% and ACPA was positive in 78.57% of cases. 47.62% were on MTX; 28 patients were on rituximab, 19 patients on tocilizumab, and 9 patients on TNFi. 88.09% had not received bDMARDs previously. 52.38% of patients were on biologic monotherapy. The DAS-28 score improved from 6.6 at baseline (high activity) to 2.9 (low activity). The HAQ functional score was 1.1. The CQR19 score (Compliance Questionnaire Rheumatology) was 55.16, the RAID score (Rheumatoid Arthritis Impact of Disease) was 3.09/10, the SF-36 (Short Form Survey) score was 56/100, and the AIMS score (Arthritis Impact Measurement Scale) was 2.11/10 for social activity, 2.44/10 for pain, 3.3/10 for depression, and 4.1/10 for physical activity. The rate of MTX maintenance therapy at 1 year was 36.84% with rituximab, 64.28% with tocilizumab, and 88% with TNFi. The comparison between combination therapy with MTX and monotherapy groups showed a significant difference in the number of tender joints (NTJ). Regarding predictive factors of MTX maintenance therapy, a significant correlation was found with high baseline DAS-28. Reduced persistence showed significant correlation with non-naïve RA patients (≥ 1 bDMARD), disease activity score, type of biotherapy, and young age. Increased persistence of combination therapy was associated with male gender and RF seropositivity only. The comparison between the two groups did not find any significant difference in terms of quality-of-life parameters. **Conclusion:** Drug persistence is an important aspect of treatment effectiveness. For rheumatologists, knowledge of factors that predict whether to maintain combination therapy with methotrexate is of great interest when choosing a new treatment to initiate in patients with RA. Our study did not demonstrate any superiority of combination therapy with methotrexate in improving quality of life.

Keywords: Methotrexate, combination therapy, rheumatoid arthritis, maintenance therapy, quality of life.

Service de rhumatologie, CHU Beni Messous,
Alger – Algérie.**Received:** 25 Apr 2023**Accepted:** 01 Jun 2023**Correspondance to:** Selma ABDELLAOUIE-mail : sante76@hotmail.fr

1. INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire chronique fréquente qui peut évoluer vers des lésions structurales irréversibles à l'origine d'une invalidité permanente [1]. D'après les recommandations de l'EULAR (*European League Against Rheumatism*) et de l'ACR (*American College of Rheumatology*) pour la prise en charge de la PR, le méthotrexate (MTX) doit être envisagé comme traitement de première ligne. Or, son adhésion thérapeutique n'est pas optimale et son utilisation paraît sous-optimale chez les patients atteints de PR [2].

La persistance du MTX à un an ou plus dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) est très variable et l'intolérance reste la première cause d'arrêt du traitement. Des changements de traitement avec la stratégie d'ajout « add-on » d'une thérapie ciblée lorsque le traitement de fond conventionnel devient insuffisant pour contrôler de manière optimale la maladie peuvent faire diminuer les taux de maintien du MTX notamment concernant les biologiques ayant une AMM en monothérapie[3,4]. Par ailleurs, la qualité de vie dans la PR est souvent compromise, elle n'est pas prise suffisamment en considération ; cette dernière est affectée du fait de la douleur arthritique, des déformations, de la destruction articulaire et de la fatigue [5,6].

L'objectif principal de cette étude était de déterminer le taux de maintien à un an de la combothérapie avec les différentes classes de biologiques, alors que les objectifs secondaires étaient d'analyser les facteurs prédictifs de maintien du MTX, de comparer les indices d'évaluation et le niveau de qualité de vie chez les patients recevant un traitement en monothérapie (biologique seul) versus combothérapie avec le méthotrexate.

2. MATÉRIELS ET MÉTHODES

Dans cette étude prospective, menée dans le service de rhumatologie du CHU de Beni Messous (Alger, Algérie), 56 patients atteints de PR répondant aux critères de l'ACR 2010 ont été colligés entre le 12 novembre 2020 et le 10 janvier 2021.

L'analyse de la stratégie thérapeutique a été extraite des dossiers patients (combinaison dossier de consultation et dossier hôpital de jour). Quelques patients ont été convoqués et ont bénéficié d'un examen clinique. La majorité d'entre eux ont été contactés par téléphone du fait de la crise sanitaire due à la pandémie de la COVID-19 de 2020 afin de mettre à jour les données cliniques, biologiques et thérapeutiques ainsi que les indices d'activité et qualité de vie de la PR (*Patients reported outcomes measures*) à travers un interrogatoire ciblé et minutieux. La constitution de deux groupes : groupe combothérapie (MTX-biologique) et groupe monothérapie (biologique seul) a servi à analyser les facteurs prédictifs de maintien du MTX, à comparer les indices d'évaluation de la maladie et les paramètres de qualité de vie.

L'analyse descriptive de l'échantillon s'est faite sur SPSS version 20. Elle a été estimée par la moyenne, l'écart-type, ou le nombre et le pourcentage selon la variable. Les tests ANNOVA ont été utilisés pour la comparaison des variables quantitatives, le test χ^2 pour les variables qualitatives, tous les tests ont été réalisés avec un risque de première espèce de 5%.

3. RÉSULTATS

Les caractéristiques des patients

Cliniques (Figure 1) : Au total, 56 patients ont été colligés : 52 femmes (93%) et 4 hommes (7%), d'âge moyen de 46,74 ans avec une durée moyenne d'évolution de la maladie de 14,74 ans. 71,42% des patients étaient sous corticoïdes, pris pour une durée de 13 ans avec une dose moyenne de 5,04 mg/j. L'indice de masse corporelle (IMC) était élevé chez 23,80% des patients et 30,95% avaient au moins une comorbidité associée.

Biologiques : Le facteur rhumatoïde était positif dans 61,90% et les anti-CCP (anti-peptides citrullinés) positifs dans 78,57% des cas. La vitesse de sédimentation (VS) moyenne était de 36,57 mm H1 et la *C reactive protein* (CRP) de 8,56 mg/L au dernier bilan.

Thérapeutiques (Figure 1) : 47,62% étaient sous MTX pris depuis 6,55 ans avec une dose de 13,03 mg/ semaine en moyenne : 68,75% per os et 31,25% par voie sous-cutané avec une durée moyenne de prise avant le switch de 8 ans. Vingt-huit patients étaient sous rituximab (50%), 19 patients sous tocilizumab (33,92%) et 9 patients sous anti-TNF (16,09 %). La majorité des patients (88,09%) n'avaient pas reçu de bDMARD auparavant (patients bDMARD naïfs). 52,38% des patients étaient sous biologique seul en monothérapie.

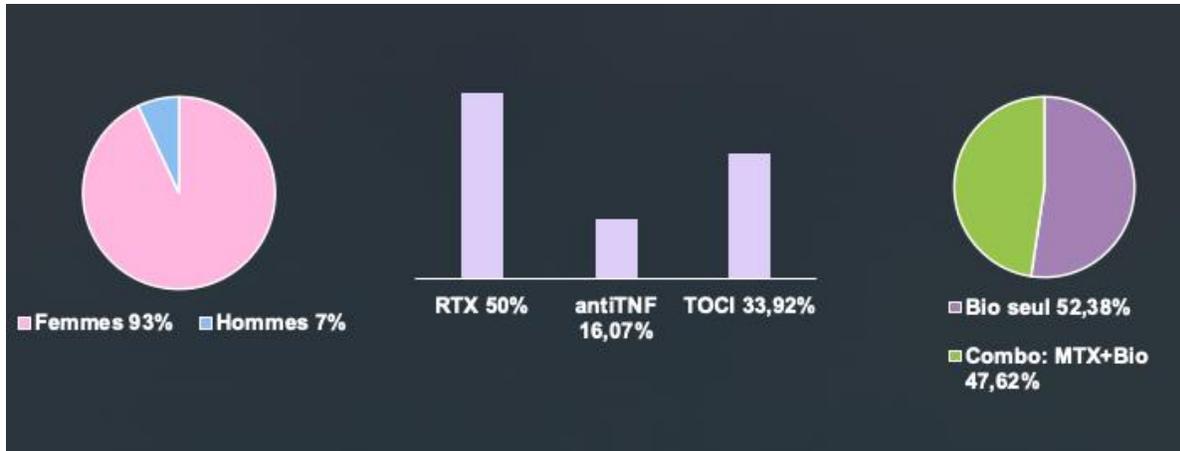


Figure 1. Caractéristiques cliniques et thérapeutiques des patients.

Indices d'activité et de qualité de vie

Le DAS28 de départ était de 6,81 et le DAS28 actuel de 2,95 et le HAQ moyen était de 1,11. Le score de Compliance Questionnaire Rheumatology (CQR19) était de 55,15/100, le score RAID (*Rheumatoid Arthritis Impact of Disease*) était de 3,08/10, le SF36 de 56,01 / 100, le score AIMS (*Arthritis Impact Measurement Scales*) était de 2,10/10 pour l'activité sociale, 2,44/10 pour la douleur, 3,32/10 pour la dépression et de 4,06 pour l'activité physique.

Taux de maintien thérapeutique du MTX à 1 an

Le taux de maintien du MTX à 1 an était de 36,84% avec le rituximab, de 64,28% avec le tocilizumab et de 88% avec les antiTNF.

Facteurs prédictifs de maintien du MTX

Selon l'étude uni variée, les facteurs prédictifs de maintien du MTX après comparaison entre les 2 groupes combo MTX vs monothérapie, une corrélation significative avec le DAS 28 élevé au départ a été retrouvé, en revanche pas de corrélation concernant la positivité des anti-CCP, la durée de la maladie, les NAD (Nombre d'articulations douloureuses), NAG (Nombre d'articulations gonflées), la VS, le HAQ et la forte dose de MTX. Après analyse multivariée, le seul facteur indépendant de l'association ou pas avec le MTX était le DAS 28 départ élevé, suggérant qu'un patient ayant une PR au départ très active était plus à même de maintenir le MTX en association avec le biologique.

La réduction de la persistance a retrouvé une corrélation manifeste avec la PR non naïve d'un \geq bDMARD, l'activité de la maladie, le type de biothérapie (anti TNF/rituximab vs Tocilizumab), le jeune âge, en revanche pas d'influence concernant l'IMC élevé, HAQ faible, la présence de comorbidité ou le sevrage de corticoïdes. L'augmentation de la persistance de la combothérapie était associée quant à elle au sexe masculin et à la séropositivité du FR.

Résultats après comparaison des deux groupes combothérapie avec le méthotrexate versus monothérapie (biologique seul) (figure 2)

Indices d'évaluation : La comparaison entre les groupes combothérapie avec MTX et monothérapie a montré une différence significative pour le nombre d'articulations douloureuses (2,61 vs 3,5), en revanche pas de différence significative concernant le DAS28 (2,98 vs 3,06), le nombre d'articulations gonflées (0,29 vs 0,22) et le HAQ (1,09 vs 1,15).

Qualité de vie : La comparaison entre les 2 groupes (Combothérapie vs monothérapie) n'a pas retrouvé de différence significative sur les paramètres de la qualité de vie : Un score SF-36 > 55 était retrouvé dans 56% chez les patients sous combothérapie vs 44% en monothérapie, le RAID score était de 3,02 vs 3,12, le AIMS activité sociale de 2,08 vs 2,13, le AIMS douleur de 2,33 vs 2,59, AIMS dépression de 2,3 vs 2,36 le AIMS activité physique de 4 vs 4,11.

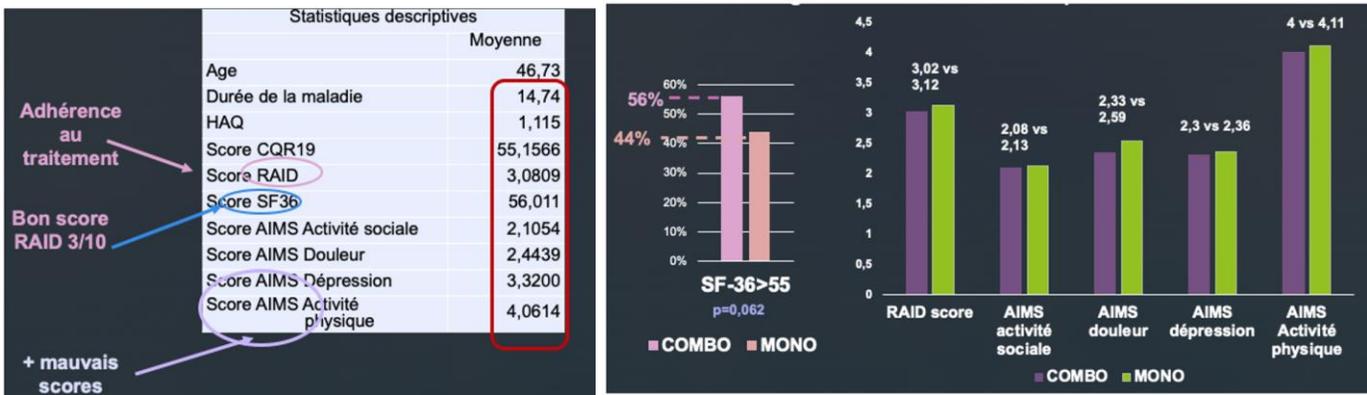


Figure 2. Comparaison des indices d'évaluation et de qualité de vie entre les deux groupes combothérapie avec le méthotrexate versus monothérapie.

4. DISCUSSION

Le taux de maintien du MTX à 1 an après l'initiation du biologique :

Dans une étude publiée en 2020 [7], le taux de maintien du MTX était de 50 à 94% à 1 an et de 25 à 75% à cinq ans, ce qui témoigne du caractère très hétérogène du taux de maintien. Selon l'étude Retro-RIC2 de Flipo et al [8], le taux de maintien du MTX en combothérapie était de 32% (soit 100/316) à un an : 46% des patients étaient sous méthotrexate injectable sous dose moyenne de 16,5 mg/semaine, Ce taux avait tendance à diminué lorsque le biologique avait l'AMM en monothérapie (64% vs 74%).

Dans notre étude, le taux de maintien était plus bas pour le rituximab/ tocilizumab vs anti-TNF, ceci pourrait être expliqué par la disparité dans le suivi pour le rituximab et par l'AMM en monothérapie pour le tocilizumab. Selon le registre de Fautrel B et al. publié en 2020 [9] mené sur 8052 patients, le taux de maintien du MTX en combothérapie à 1 an était de 53,7% pour l'adalimumab, 57,4% pour l'etanercept, 51,8% pour le certolizumab et 56,6% pour le golimumab.

Les facteurs prédictifs de maintien du MTX :

Les facteurs prédictifs retrouvés réduisant la persistance du MTX par Finchk et al [7] étaient le traitement antérieur par un bDMARDs, le sexe masculin, mais également le HAQ faible et un IMC élevé, ce qui n'a pas été retrouvé dans notre étude. La séropositivité de la PR, quant à elle, a été un facteur d'augmentation de la persistance uniquement sous combothérapie avec rituximab ou abatacept.

Dans l'étude sur la maintenance des antiTNF [9], et selon l'analyse uni variée, les facteurs statistiquement liés à l'arrêt du maintien étaient le sexe féminin, les comorbidités, antécédent de prise d'un bDMARDs et le facteur prédictif indépendant retenu après analyse multivariée, était la prise antérieure d'un bDMARDs en revanche pas d'influence pour l'âge, la prise de sDMARDs ou de corticoïdes.

Comparaison des paramètres de la qualité de vie chez les patients combo vs monothérapie :

Selon une étude [10] menée sur 72 patients évaluant l'impact des paramètres de la qualité de vie, il a retrouvé une amélioration du score SF-36, du HAQ, du DAS28 (NAG) et du dérouillage matinal dans le groupe combothérapie vs monothérapie. Les scores AIMS retrouvé pour l'activité sociale de 6,23 vs 6,49, l'AIMS douleur de 4,01 vs 4,70, AIMS dépression de 4,66 vs 4,70, l'AIMS activité physique de 4,01 vs 4,03.

5. CONCLUSION

La persistance médicamenteuse est un aspect important de l'efficacité des traitements. De nos jours, il y a assez de preuves pour dire qu'une monothérapie n'est pas si grave, en revanche, selon les études des essais randomisés, la combothérapie reste l'idéal à préserver. Ainsi, en cas d'intolérance au MTX il serait préférable de diminuer la dose que de l'arrêter [11]. Pour les rhumatologues, la connaissance des facteurs prédictifs de de maintien de la combothérapie avec le méthotrexate, d'augmentation ou de réduction de la persistance a tout son intérêt lors du choix d'un nouveau traitement à initier chez les malades souffrant de PR. Notre étude n'a pas démontré de supériorité de la combinaison au méthotrexate pour améliorer la qualité de vie. Le recours à la biothérapie chez les patients atteints de PR s'est avéré une stratégie pharmacologique importante de prise en charge globale de la maladie.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interest.

Funding: This research received no external funding.

REFERENCES

1. Mahbouba J, et al. Qualité de vie au cours de la polyarthrite rhumatoïde: sommeil, sexualité et profil psychologique. *Rev Rhum.* 2021;88(Suppl):A174. doi:10.1016/j.rhum.2021.10.279
2. Friedman B, et al. Mécanisme d'action du méthotrexate dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum.* 2020;87(2):92-8. doi:10.1016/j.rhum.2020.01.005
3. Tahiri L, et al. Taux de maintenance thérapeutique: à propos du méthotrexate au cours de la polyarthrite rhumatoïde. *Sci Pharmacol.* 2006;16(3):167-72. doi:10.1684/san.2006.0030
4. Amalag H, et al. Risk factors associated with methotrexate intolerance in rheumatoid arthritis patients. *Open Access Rheumatol.* 2020;12:193-202. doi:10.2147/OARRR.S263287
5. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature.* 2003;423(6937):356-61. doi:10.1038/nature01661
6. Castrejón I, Pincus T. Assessing remission in rheumatoid arthritis on the basis of patient-reported outcomes: advantages of using RAPID3/MDHAQ in routine care. *Bull Hosp Jt Dis.* 2014;72(2):136-41.
7. Finckh A. Facteurs prédictifs de persistance médicamenteuse dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum.* 2020;88:82-5. doi:10.1007/s10067-016-3505-5
8. Tonione A, et al. Persistance du méthotrexate après initiation d'un premier biomédicament dans la polyarthrite rhumatoïde: l'étude Retro-RIC2. *Rev Rhum.* 2020;87(Suppl):A107-A293. doi:10.1016/j.rhum.2020.10.206
9. Fautrel B, et al. Facteurs prédictifs du maintien sous traitement par inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale dans la polyarthrite rhumatoïde: étude observationnelle sur 8052 patients. *Rev Rhum.* 2020;87(6):406-18. doi:10.1016/j.rhum.2020.04.006
10. Jriri S, et al. Qualité de vie chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sous un traitement conventionnel avec et sans biothérapie. *Rev Rhum.* 2020;87(Suppl):A107-A293. doi:10.1016/j.rhum.2020.10.253
11. Lavielle M, Dougados M. Thérapeutiques ciblées dans la polyarthrite rhumatoïde: en association à des traitements de fond conventionnels ou en monothérapie? *Rev Rhum Monogr.* 2018;85:3-9. doi:10.1016/j.monrhu.2017.11.001