



Conduite à tenir en cas d'associations médicamenteuses

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis d'experts

Association du méthotrexate avec les traitements de fond conventionnels (c-DMARD)

Peut-on associer le MTX à d'autres c-DMARDs [Hydroxychloroquine (HCO), salazopyrine (SSZ), léflunomide (LEF)] ?

Dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (PR), le concept « treat to target » consiste à adapter le traitement jusqu'à atteindre la rémission ou un faible niveau d'activité de la maladie dans les 3 à 6 mois suivant l'introduction du traitement. Les c-DMARDs ont une place essentielle dans la stratégie thérapeutique avec en tête de liste le méthotrexate (MTX). Les recommandations de l'EULAR 2013 et de la SFR 2014 préconisent son utilisation en première intention chez les PR débutantes, en monothérapie ou d'emblée en association thérapeutique avec un autre c-DMARD.

● Les associations de c-DMARDs

Elles peuvent être une alternative thérapeutique chez les patients en échec au MTX, en l'absence de facteurs de mauvais pronostic (érosions et/ou ACPA positifs), en retenant les préférences du patient après information des effets secondaires. En effet, l'association de c-DMARDs en bi ou trithérapie serait plus propice à une rémission précoce dans la PR récente, permettant ainsi de retarder l'initiation d'un biomédicament (b-DMARDs, biologic DMARDs).

● Quelles associations ?

Les associations les plus évaluées sont celles du MTX (7,5 à 20 mg/semaine), de la SSZ (500 mg deux fois par jour) et de l'HCQ (200 mg deux fois par jour) (M-S-H) avec une efficacité clinique démontrée de l'association en bi ou trithérapie versus MTX en monothérapie sans augmentation des effets indésirables ^(4,5). Celle du MTX et du LEF est moins décrite car non recommandée en Europe ; en effet, cette association semble intéressante du fait de mécanismes d'action différents mais pose des problèmes de tolérance ⁽⁴⁾. D'autres associations thérapeutiques ont été décrites, allant jusqu'à la combinaison de 5 c-DMARDs (MTX, SSZ, HCQ, LEF et ciclosporine), au prix d'effets secondaires importants conduisant à l'arrêt du traitement chez 7 patients sur 11 ⁽⁶⁾. De la même façon, l'association avec l'azathioprine ou la ciclosporine a été abandonnée du fait d'effets secondaires graves, avec un bénéfice non démontré ^(4,6).

Deux revues récentes de la littérature sont disponibles. La méta-analyse de la Cochrane a inclus 19 essais randomisés (1950 à 2009) comparant le MTX en monothérapie aux combinaisons de c-DMARDs, et n'a pas démontré d'avantage significatif des associations versus MTX en monothérapie. Dans la PR naïve de c-DMARD ou en échec de c-DMARD, les taux d'arrêts pour manque d'efficacité ou toxicité sont similaires. Par contre, une réduction significative de la douleur et une amélioration du HAQ ont été mises en évidence sous association de c-DMARDs chez les patients en échec de MTX en monothérapie ⁽⁷⁾.

La revue systématique de la littérature de l'EULAR (janvier 2009 à janvier 2013) apporte les mêmes conclusions ⁽⁸⁾.

Bithérapie efficacité et tolérance

Les bithérapies les plus décrites sont l'association de MTX et HCQ ou MTX et SSZ. Il n'a pas été montré de différences significatives entre ces deux bithérapies ^(9,10). Dans une étude randomisée, l'association MTX-LEF a montré une supériorité versus MTX en monothérapie sur la réponse ACR 20 à 3 mois, au prix d'une augmentation significative des perturbations du bilan hépatique comparativement aux autres associations ^(4,7).

● **Place de la bithérapie dans le traitement intensif des PR débutantes (naïves de c-DMARD)**

- L'essai randomisé COBRA a démontré que la combinaison MTX+SSZ associée à une forte dose de prednisone avec décroissance était supérieure à la SSZ en monothérapie sur l'activité et la progression structurale à 12 mois ⁽¹¹⁾.
- Plus récemment, l'essai randomisé CareRA compare plusieurs stratégies thérapeutiques au cours de la PR récente avec facteurs de mauvais pronostic : MTX seul + 30 mg de prednisone, MTX-SSZ + 60 mg de prednisone ou MTX-LEF + 30 mg de prednisone. A 16 semaines, il n'y avait pas de différence significative en terme de rémission (DAS_{26} -CRP < 2,6) entre les 3 groupes (73,6 %, 70,4 % et 68,1 %, respectivement), le profil de tolérance étant meilleur dans le groupe monothérapie ⁽¹²⁾.
- L'étude BeSt compare 4 stratégies thérapeutiques dans la PR débutante :
 - 1) séquences de monothérapies (MTX puis SSZ puis LEF),
 - 2) « step-up » avec ajout progressif au MTX de SSZ puis HCQ,
 - 3) MTX-SSZ-corticothérapie d'emblée et
 - 4) MTX + Infliximab d'emblée.

A 1 an, les groupes « associations » ^(3,4) ont une meilleure capacité fonctionnelle que les groupes « monothérapie initiale » sans différence significative à 5 ans.

A 5 ans, 48% des patients sont en rémission clinique (DAS_{44} < 1,6) avec une répartition équivalente entre les groupes. Sur le plan structural, la progression radiographique est significativement plus importante dans les groupes 1 et 2 que dans les groupes 3 et 4. Les médianes (moyennes) de progression du score de Sharp modifié sont 3,5 (14,0), 2,5 (11,0), 1,0 (7,6) and 1,0 (6,0) unités pour les groupes 1 à 4, respectivement (groupes 1-2 vs groupe 4 $p < 0,01$, groupe 1 versus groupe 3 $p < 0,001$, pas de significativité pour les autres comparaisons). Il n'y a pas de différence significative entre les groupes 3 et 4 ⁽¹³⁾.

● **Efficacité dans la PR établie**

Les revues systématiques de la littérature de la Cochrane et de l'EULAR n'ont pas démontré de bénéfice clinique des bithérapies versus MTX en monothérapie ^(17,8).

Sur le plan structural, la méta-analyse de Graudal et al (1955-2009) a inclus 70 essais randomisés. Comparativement à la monothérapie de c-DMARD, les taux de progression radiographique à 1 an était 0,62% plus faible dans le groupe association de c-DMARDs ($p < 0,001$) et 0,61% plus faible dans le groupe b-DMARD+ MTX ($p < 0,00001$). L'effet de la bithérapie de c-DMARDs associée à une corticothérapie ne différait pas de celui d'un bDMARD + MTX ⁽¹⁴⁾.

● **Tolérance**

Les dosages étudiés étaient de 7,5 à 25 mg par semaine pour le MTX, 500 mg à 1000 mg deux fois par jour pour la SSZ et 400 mg/jour pour l'HCQ.

La tolérance semble être comparable à celle du MTX en monothérapie sur les effets gastro-intestinaux dans les études de bithérapies, pour des dosages allant de 7,5 à 25 mg par semaine pour le MTX, 500 mg à 1000 mg deux fois par jour pour la SSZ et 400 mg/jour pour l'HCQ.

La revue de la Cochrane rapporte un nombre similaire d'effets secondaires dans les groupes MTX + SSZ, MTX + LEF et MTX seul ⁽⁷⁾. Parmi ces effets secondaires, le plus fréquent est l'intolérance digestive, avec un signal particulier pour l'association MTX-LEF qui augmente significativement le risque de cytolysé hépatique ^(4,7). Dans l'étude CareRA, il n'a pas été décrit de différence significative entre les groupes en terme de tolérance en dehors de la sensation « d'inconfort » ⁽¹²⁾.

Trithérapie efficacité et tolérance

La trithérapie de c-DMARDs reste le traitement en association le plus décrit dans la PR.

● **Efficacité**

• **En première ligne thérapeutique**

La méta-analyse de la Cochrane n'a pas démontré de supériorité de l'association de c-DMARDs comparée au MTX seul dans la PR récente ⁽⁷⁾. Le taux d'arrêt pour manque d'efficacité ou toxicité était le même dans les 2 groupes ⁽⁷⁾.

L'essai randomisé tREACH a montré une supériorité à 3 mois de la trithérapie de c-DMARDs (M-S-H) versus MTX seul sur l'activité mesurée par le DAS₂₈, sans différence sur le HAQ ⁽³⁾. Toutefois, ce résultat n'était pas observé à un an avec une absence de supériorité de la trithérapie versus MTX seul tant clinique que sur la progression radiographique ⁽¹⁵⁾.

Dans la PR récente et de mauvais pronostic, l'essai randomisé TEAR compare 4 bras : trithérapie d'emblée (M-S-H), étanercept + MTX d'emblée, MTX puis intensification avec ajout de la SLZ et HCQ, et MTX monothérapie avec intensification par l'étanercept (si DAS₂₈-VS > 3,2 à la semaine 24) ⁽¹⁶⁾. A 6 mois, les patients recevant une association de traitements d'emblée (étanercept + MTX ou trithérapie de c-DMARDs) avaient une meilleure réponse DAS₂₈-VS comparativement à ceux traités initialement par MTX en monothérapie (sans différence entre les 2 bras combinaison de traitements). Cependant, à 2 ans, quels que soient les groupes, les taux de rémission clinique étaient identiques. Il n'y avait pas non plus de différence significative sur l'évolution structurale ⁽¹⁶⁾.

• **En seconde ligne en échec au MTX ou à un autre c-DMARD (step-up strategy)**

La méta-analyse de la Cochrane n'a pas permis de mettre en évidence de différence en terme d'efficacité clinique (taux d'arrêt) entre la trithérapie et la monothérapie dans cette population ⁽⁷⁾. Cependant une réduction significative de la douleur et du HAQ a été démontrée dans les groupes d'associations de c-DMARDs comparativement à la monothérapie, uniquement chez les patients avec une réponse inadéquate au MTX ⁽⁷⁾.

● Tolérance

Les résultats sont variables selon les études, pour des dosages allant de 7,5 à 25 mg par semaine pour le MTX, 500 mg à 1000 mg deux fois par jour pour la SSZ et 400 mg/jour pour l'HCQ. La plupart des méta-analyses et revues de la littérature rapportent un profil de tolérance comparable entre la trithérapie M-S-H et le MTX seul ^(4, 7, 8). Dans l'étude tREACH, le profil de tolérance était similaire dans les groupes MTX seul ou trithérapie, avec des effets surtout gastro-intestinaux ⁽¹⁵⁾. Néanmoins, Proudmann et al rapportent des arrêts précoces de l'un des DMARDs pour des effets secondaires non graves, surtout gastro-intestinaux, chez 52% des patients à 3 ans ⁽⁶⁾. Les effets secondaires les plus rapportés sont les ulcères buccaux, nausées et vomissements, anorexie, troubles urinaires et douleurs abdominales. Sur le plan hématologique, les perturbations étaient attribuées au MTX indépendamment de l'association thérapeutique.

Au total, l'association de c-DMARDs (en bi ou trithérapie) n'apporte pas de bénéfice clinique ou radiologique à long terme dans la prise en charge de la PR récente ou établie, comparativement au MTX en monothérapie. La tolérance semble comparable. Il semble donc qu'en appliquant les principes du contrôle serré et du 'treat-to-target', le choix entre monothérapie ou trithérapie d'emblée n'a pas d'impact clinique ou radiographique dans la PR récente.

Si le choix thérapeutique se porte vers une association de c-DMARDs, la trithérapie semble plus efficace que la bithérapie. Ainsi deux essais randomisés ont démontré la supériorité clinique (ACR20 à 2 ans) de la trithérapie MTX + SSZ + HCQ versus bithérapies MTX + SSZ et MTX + HCQ dans la PR établie, sans toxicité supérieure ^(10, 17).

Association du méthotrexate avec un biomédicament

Efficacité clinique de l'association MTX-biomédicaments

La plupart des essais thérapeutiques ont montré une efficacité clinique supérieure de l'association MTX-biomédicament par rapport au biomédicament seul au cours de la PR. Certaines études suggèrent même que le gain d'efficacité du biomédicament par rapport au MTX seul n'est observé que si ce biomédicament est associé au MTX ^(18, 21). La nécessité d'associer le biomédicament au MTX est d'ailleurs stipulée dans le libellé d'AMM pour plusieurs produits (tableau 1).

● **Tableau 1 : Contraintes de l'AMM concernant la nécessité de prescrire le biomédicament en association avec un traitement de fond synthétique**

Biomédicament	Nécessité d'associer le biomédicament à un traitement de fond synthétique
Infliximab	Oui
Etanercept	Monothérapie possible
Adalimumab	Monothérapie possible
Certolizumab	Monothérapie possible
Golimumab	Oui
Abatacept	Oui
Certolizumab	Oui
Tocilizumab	Monothérapie possible

Le tocilizumab a une situation à part ; en effet, plusieurs études ont indiqué sa supériorité même en monothérapie par rapport au MTX seul. Toutefois, des données récentes suggèrent tout de même un gain d'efficacité de l'association au MTX à plus ou moins long terme ^(22, 24).

Quel que soit le biomédicament, l'EULAR et la SFR recommandent son utilisation préférentiellement en association avec un traitement de fond synthétique, surtout le MTX ^(1, 2).

Tolérance de l'association MTX-biomédicaments

Quelques études ont comparé la tolérance du biomédicament en association ou non avec le MTX ^(18, 20). Dans la plupart de ces études, le nombre d'événements indésirables, sévères ou non, était comparable entre les groupes MTX seul, biomédicament seul ou association biomédicament-MTX. Toutefois, dans l'étude PREMIER ⁽¹⁹⁾, le taux d'infections sévères était légèrement supérieur dans le bras association comparé au bras biomédicament seul, mais identique par rapport au bras MTX seul. Dans les études sur le tocilizumab, la tolérance était aussi identique entre les bras tocilizumab monothérapie et tocilizumab en association avec le MTX. On notera seulement une proportion légèrement plus élevée de patients avec une augmentation des ALAT dans le bras MTX tocilizumab ⁽²⁵⁾.

Taux de maintien de l'association MTX-biomédicaments

Le taux de maintien thérapeutique des anti-TNF- α est plus faible lorsqu'ils sont prescrits en monothérapie plutôt qu'en association au MTX ^(26, 27).

Cette diminution du taux de maintien peut être le reflet d'une immunisation contre les traitements biologiques, responsable d'une réduction de la réponse clinique, et donc d'un échappement.

Des observations identiques, avec un meilleur taux de maintien en association avec le MTX, ont été rapportées avec le tocilizumab ⁽²³⁾. Dans cette situation, il est probable que le mécanisme impliqué soit différent d'une inhibition de l'immunisation.

Impact du méthotrexate sur l'immunisation contre les biomédicaments

Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer l'efficacité supérieure des biomédicaments en association avec le MTX :

- un mécanisme d'action différent des 2 molécules et donc un effet complémentaire ;
- une diminution de la clairance du biomédicament, permettant une augmentation de la concentration sérique de cette molécule ;
- une inhibition du développement d'anticorps anti-biomédicament (ADAs pour *anti-drugs antibodies*) ⁽²⁸⁾.

Une étude prospective ⁽²⁹⁾ sur 272 patients atteints de PR et traités par adalimumab montre qu'après 3 ans, 55 % des patients en monothérapie développent des ADAs, contre 22 % chez ceux ayant un DMARD associé. La présence de ces anticorps est associée à une probabilité moins importante d'obtenir la rémission ou une faible activité de la maladie.

Un autre travail de la même équipe (30) a permis de montrer que le MTX réduit l'immunogénicité de l'adalimumab de façon dose-dépendante, et que sans MTX, l'immunisation se constitue au cours des 28 premières semaines. La principale critique de cette étude vient de la non randomisation entre les différentes doses de MTX administrées.

L'étude CONCERTO échappe à cette critique. Cette étude menée chez des patients atteints d'une polyarthrite récente, naïfs de MTX, a étudié l'association de 4 posologies différentes de MTX (2,5 mg, 5 mg, 10 mg ou 20 mg par semaine) à de l'adalimumab. Une augmentation significative de la réponse clinique était observée avec l'augmentation des posologies de MTX. Toutefois, la réponse clinique et le développement d'ADAs étaient à peu près identiques avec les posologies hebdomadaires de 10 et 20 mg de MTX.

Pour le certolizumab et l'éta nercept, la réponse clinique semble identique quelle que soit la dose de MTX co-administrée ^(31,32).

Pour le tocilizumab ⁽³³⁾ et l'abatacept ⁽³⁴⁾, il ne semble pas y avoir d'augmentation du risque d'immunogénicité en monothérapie.

Au total, sur un plan pratique, on recommandera, en cas d'échec du MTX à dose appropriée et d'indication à rajouter un biomédicament, de garder la même dose de MTX. En cas d'intolérance à une posologie élevée de MTX (20-25 mg/semaine), il conviendra dans la mesure du possible d'essayer de prescrire au moins 10 mg de MTX, surtout avec les anticorps monoclonaux anti-TNF- α .

Association du méthotrexate avec les Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : quels risques et à quelle posologie ?

La littérature suggère une augmentation de la toxicité du méthotrexate (MTX) en association avec l'acide acétylsalicylique et certains AINS. Pour ces derniers, la plupart des études montrent qu'ils modifient peu l'absorption, la distribution, la liaison protéique, l'aire sous la courbe, la demi-vie et l'élimination du MTX. De plus, la corrélation avec une modification significative des propriétés pharmacocinétiques n'est pas toujours cliniquement pertinente.

En cas d'association de posologies de MTX supérieures à 20 mg par semaine, avec l'acide acétylsalicylique utilisé à des posologies anti-agrégantes plaquettaires (de 50 mg à 375 mg par jour) ou pour des posologies de MTX inférieures à 20 mg par semaine en association avec l'acide acétylsalicylique utilisé à des posologies antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires ou un AINS, un contrôle hebdomadaire de l'hémogramme est recommandé durant les premières semaines de l'association et une surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

Quelles données pharmacologiques concernant l'interaction MTX-AINS ?

● **Absorption**

Le MTX est rapidement absorbé par voie orale chez l'adulte : le pic sérique est obtenu en 1 heure. L'absorption est de l'ordre de 80 à 100 % à des posologies ≤ 30 mg/m², mais il existe une grande variabilité interindividuelle de ce paramètre alors que la variabilité intra-individuelle reste faible ⁽³⁵⁾. La biodisponibilité du MTX intramusculaire est similaire à celle du MTX intraveineux. La biodisponibilité du MTX ne serait pas influencée par la prise d'aliment ⁽³⁶⁾. Le passage du MTX dans le sang et les tissus est très rapide quelle que soit la voie d'administration.

Deux études ont étudié l'influence des AINS sur l'absorption du MTX au cours de la PR en comparant la biodisponibilité du MTX en association ou non avec un AINS. La biodisponibilité du MTX était identique seul ou en association avec le naproxène (500 mg par jour) ⁽³⁷⁾. Des résultats similaires étaient obtenus avec le diclofénac, l'indométacine et le diflunisal ⁽³⁸⁾.

Ainsi, d'après ces études, l'absorption du MTX ne semble pas influencée par la co-prescription d'AINS.

● **Liaison protéique**

La demi-vie plasmatique chez l'adulte est de l'ordre de 2 heures, avec une fixation protéique de l'ordre de 50 %. Le déplacement éventuel du MTX de ses sites de fixation protéique par la co-administration d'un AINS a été largement étudié (39). Le MTX est lié à l'albumine à $45 \pm 0,9$ %. Le MTX ne semble se lier ni à l'alpha-1-glycoprotéine ni aux lipoprotéines ni aux gammaglobulines ⁽⁴⁰⁾. La fixation protéique du MTX a été étudiée en présence de différents anti-inflammatoires. Seuls l'acide acétylsalicylique et le naproxène à très forte dose ⁽⁴⁰⁾, déplacent de façon significative le MTX de ses sites de fixation sur l'albumine.

A la posologie de 1 g par jour de naproxène, la fixation du MTX est de 55 ± 3 % lorsqu'il est prescrit seul et de 55 ± 5 % lorsqu'il est prescrit avec cet AINS ⁽³⁷⁾ chez 15 patients souffrant de PR, traités par MTX intraveineux à la posologie de 15 mg/sem. A l'état d'équilibre, la fraction libre du MTX était identique chez 19 patients atteints de PR recevant 10 mg de MTX en intramusculaire, avec ou sans étodolac ⁽⁴¹⁾. Des résultats similaires ont été obtenus avec l'ibuprofène, alors que les salicylés semblent déplacer significativement la fixation protéique ⁽⁴²⁾. Ainsi seuls les salicylés peuvent induire une augmentation significative de la fraction libre du MTX mais probablement pas cliniquement pertinente ⁽³⁹⁾. L'ensemble des autres AINS ne modifie pas la fixation protéique du MTX.

● Aire sous la courbe

De nombreuses études montrent que les AINS ne modifient pas l'aire sous la courbe du MTX lorsqu'il est pris par voie orale ⁽⁴³⁾ dans la PR (association piroxicam et 10 mg/sem de MTX) ou dans l'arthrite juvénile idiopathique (association de naproxène à la dose de 14 à 19 mg/kg/jour et de MTX 0,2 à 1 mg/kg/sem). De même, l'aire sous la courbe du MTX prescrit en intramusculaire n'est pas modifiée par l'association avec l'étodolac ⁽⁴³⁾ chez des patients atteints de PR.

● Demi-vie

La demi-vie d'élimination du MTX varie de 6 à 10 heures selon les auteurs ⁽⁴⁴⁾. Dans l'étude de Combe et al ⁽⁴³⁾, la demi-vie d'élimination du MTX total ou libre est identique, que ce médicament soit donné seul ou en association au piroxicam. Les autres données de la littérature vont dans le même sens et montrent que la demi-vie du MTX n'est pas modifiée par l'association à un AINS en l'absence de co-prescription d'une autre molécule néphrotoxique ⁽⁴⁵⁾.

● Élimination

Plusieurs études nous montrent que l'acide acétylsalicylique réduit la clairance du MTX ⁽⁴⁶⁾. En revanche, plusieurs études suggèrent que la clairance du MTX n'est pas modifiée par le piroxicam ^(42, 43), l'étodolac ⁽⁴¹⁾, le kétoprofène ⁽⁴²⁾ et le flurbiprofène ⁽⁴²⁾ lorsque le MTX est prescrit à moins de 15 mg/sem. Il semble qu'à la posologie de plus de 15 mg/sem, la clairance rénale du MTX est modifiée par l'association d'un AINS ⁽⁴⁷⁾.

Quelles données cliniques concernant l'interaction MTX-AINS ?

● Tolérance rénale

L'étude de Stewart et al ⁽⁴⁵⁾ a démontré que l'acide acétylsalicylique entraînait dès 8 jours une diminution de la clairance totale et rénale du MTX dans leur étude de pharmacocinétique sur 15 patients ayant une PR, traités quotidiennement par 3900 mg d'aspirine et recevant une fois par semaine 10 mg de MTX. Les autres AINS n'avaient en revanche pas d'impact significatif sur la pharmacocinétique du MTX.

Dans une étude estimant la fonction glomérulaire et tubulaire rénale par mesures respectives de la clairance du 51Cr-EDTA et du 99mTc-DTPA, une diminution plus importante des deux clairances a été constatée en cas de co-prescription d'acide acétylsalicylique et de MTX ^(48, 49). Ces résultats suggèrent que le MTX affecte la fonction glomérulaire et tubulaire des reins, particulièrement en cas d'association avec l'acide acétylsalicylique. Ces effets seraient partiellement réversibles en cas d'arrêt de l'acide acétylsalicylique.

● Tolérance digestive

Une hémorragie digestive a été décrite chez une patiente souffrant de PR traitée par naproxène et MTX pris à la dose hebdomadaire de 27,5 mg ⁽⁵⁰⁾.

● Tolérance hépatique

Les taux d'enzymes hépatiques sont plus fréquemment anormaux en cas de prescription concomitante de MTX et d'acide acétylsalicylique : les valeurs moyennes d'ASAT et ALAT étaient respectivement de 21,59 ± 1,67 U/ml et 20,64 ± 4,33 U/ml lorsque le MTX était administré seul contre 33,20 ± 3,38 U/ml et 5,22 ± 9,54 U/ml en cas d'association avec l'acide acétylsalicylique ⁽⁵¹⁾.

● Tolérance hématologique

Une aplasie médullaire a été décrite chez une femme de 30 ans souffrant d'une PR ⁽⁴²⁾ traitée par 25 mg/sem de MTX et de l'azaprazone quotidiennement et chez une patiente souffrant de PR traitée par naproxène et MTX pris à la dose hebdomadaire de 27,5 mg. Gabrielli et al ⁽⁵²⁾ ont rapporté le décès d'une femme de 71 ans du fait de l'interaction, au cours d'une PR, du MTX (10 mg deux fois par semaine) avec la prise de deux AINS (indométacine) 50 mg/jour et diclofénac 100 mg/jour.

Une étude a montré une corrélation significative entre la survenue d'une thrombopénie le jour de l'administration hebdomadaire du MTX et la co-prescription le même jour d'un AINS ⁽⁵³⁾. Cet effet n'était pas constaté si la prise d'AINS était évitée le jour de l'administration du MTX. Il faut noter que dans le RCP du kétoprofène, il est préconisé de respecter un intervalle de 12h entre son administration et la prise du MTX à des doses supérieures à 20 mg/sem. Il n'a pas été démontré de majoration de la toxicité pulmonaire ^(54,55).

Prescrit à posologie cancérologique, le MTX ne doit pas être associé à un AINS (49), des publications ayant souligné que cette association était potentiellement toxique. En revanche, utilisé à posologie rhumatologique, le MTX peut être associé aux AINS. Une information du patient sur les dangers potentiels de l'automédication par les AINS s'impose, de même qu'une surveillance clinique et biologique régulière ⁽⁵⁰⁾. Il faut probablement éviter l'association avec l'acide acétylsalicylique, celui-ci modifiant la pharmacocinétique du MTX.

Références

1. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine Rev Rhum.* 2014;81:287-97.
2. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:492-509.
3. de Jong PH, Hazes JM, Barendregt PJ et al. Induction therapy with a combination of DMARDs is better than methotrexate monotherapy: first results of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:72-8.
4. Rath T, Rubbert A. Drug combinations with methotrexate to treat rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28:S52-7.
5. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med.* 1996;334:1287-91.
6. Proudman SM, Keen HI, Stamp LK et al. Response-driven combination therapy with conventional disease-modifying antirheumatic drugs can achieve high response rates in early rheumatoid arthritis with minimal glucocorticoid and nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;37:99-111.
7. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V et al. Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;:CD008495.
8. Gaujoux-Viala C, Nam J, Ramiro S et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:510-5.
9. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med.* 1996;334:1287-91.
10. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1164-70.

11. Landewé RBM, Boers M, Verhoeven AC et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum.* 2002;46:347-56.
12. Verschueren P, De Cock D, Corluy L et al. Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRA trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:27-34.
13. Klarenbeek NB, Güler-Yüksel M, van der Kooij SM et al. The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1039-46.
14. Graudal N, Jürgens G. Similar effects of disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids, and biologic agents on radiographic progression in rheumatoid arthritis: meta-analysis of 70 randomized placebo-controlled or drug-controlled studies, including 112 comparisons. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2852-63.
15. de Jong PH, Hazes JM, Han HK et al. Randomised comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy; 1-year data of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1331-9.
16. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2824-35.
17. Dale J, Alcorn N, Capell H et al. Combination therapy for rheumatoid arthritis: methotrexate and sulfasalazine together or with other DMARDs. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007;3:450-8.
18. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;363:675-81.
19. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54:26-37.
20. Emery P, Breedveld F, van der Heijde D et al. Two-year clinical and radiographic results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis: a two-year, double-blind, randomized study. *Arthritis Rheum.* 2010;62:674-82.
21. Emery P, Burmester GR, Bykerk VP et al. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:19-26.
22. Huizinga TW, Conaghan PG, Martin-Mola E et al. Clinical and radiographic outcomes at 2 years and the effect of tocilizumab discontinuation following sustained remission in the second and third year of the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:35-43.
23. Gabay C, Riek M, Hetland ML et al. Effectiveness of tocilizumab with and without synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: results from a European collaborative study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1336-42.
24. Kaneko Y, Atsumi T, Tanaka Y et al. Comparison of adding tocilizumab to methotrexate with switching to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: 52-week results from a prospective, randomised, controlled study (SURPRISE study). *Ann Rheum Dis.* 2016. Jan5. (Epub ahead of print).
25. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1081-91.
26. Soliman MM, Ashcroft DM, Watson KD et al. Impact of concomitant use of DMARDs on the persistence with anti-TNF therapies in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:583-9.
27. Favalli EG, Pregnotato F, Biggoggero M et al. Twelve-Year Retention Rate of First-Line Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: Real-Life Data From a Local Registry. *Arthritis Care Res.* 2016;68:432-9.
28. Krieckaert CL, Bartelds GM, Lems WF, Wolbink GJ. The effect of immunomodulators on the immunogenicity of TNF-blocking therapeutic monoclonal antibodies: a review. *Arthritis ResTher.* 2010;12:217.
29. Bartelds GM, Krieckaert CL, Nurmohamed MT et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA* 2011;305:1460-8.
30. Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1914-5.

31. Gallo G, Brock F, Kerkmann U et al. Efficacy of etanercept in combination with methotrexate in moderate-to-severe rheumatoid arthritis is not dependent on methotrexate dosage. *RMD Open*. 2016;2:e000186.
32. Combe B, Furst DE, Keystone EC et al. Certolizumab Pegol Efficacy Across Methotrexate Regimens: A Pre-Specified Analysis of Two Phase III Trials. *Arthritis Care Res*. 2016;68:299-307.
33. Dougados M, Kissel K, Conaghan PG et al. Clinical, radiographic and immunogenic effects after 1 year of tocilizumab-based treatment strategies in rheumatoid arthritis: the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:803-9.
34. Nash P, Nayiager S, Genovese MC et al. Immunogenicity, Safety, and Efficacy of Abatacept Administered Subcutaneously With or Without Background Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis: Results From a Phase III, International, Multicenter, Parallel-Arm, Open-Label Study. *Arthritis Care Res*. 2013;65:718-28.
35. Herman RA, Veng-Petersen P, Hoffman J et al. Pharmacokinetics of low dose Methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *J Pharm Sci*. 1989;78:165-71.
36. Kozloski GD, De Vito JM, Kisicki JC et al. The effect of food on the absorption of methotrexate sodium tablets in healthy volunteers. *Arthritis Rheum*. 1992;35:761-4.
37. Stewart CF, Evans WE. Coadministration of naproxen and low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther*. 1990;47:540-6.
38. Ahern M, Booth J, Loxton A et al. Methotrexate kinetics in rheumatoid arthritis: is there an interaction with non steroidal anti-inflammatory drugs ? *J Rheumatol*. 1988;15:1356-60.
39. Bannwarth B, Pehourcq F, Schaeferbeke T et al. Clinical pharmacokinetics of low-dose pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacokinet*. 1996;30:194-210.
40. Claudepierre P, Urien S, Chevalier X et al. Methotrexate serum binding in rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol* 1994;32:113-5.
41. Anaya JM, Fabre D, Bressolle F et al. Effect of etodolac on methotrexate pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1994;21:203-8.
42. Tracy S, Worste T, Bradley JD et al. Methotrexate disposition following concomitant administration of ketoprofen, piroxicam and flurbiprofen in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Pharm*. 1994;37:453-6.
43. Combe B, Edno L, Lafforgue P et al. Interaction between methotrexate and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1986;i:557.
44. Bannwarth B, Labat L, Moride Y, Schaeferbeke T. Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Drugs* 1994;47:25-50.
45. Stewart F, Fleming RA, Germain BF et al. Aspirin alters methotrexate disposition in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 1991;34:1514-20.
46. Evans WE, Christensen ML. Drug interactions with methotrexate. *J Rheumatol*. 1985;12:S15-20.
47. Kremer M, Hamilton RA. The effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on methotrexate (MTX) pharmacokinetics: impairment of renal clearance of MTX at weekly maintenance doses but not at 7,5 mg. *J Rheumatol*. 1995;22:2072-7.
48. Seideman P, Müller-Suur R. Renal effects of aspirin and low dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1993;52:613-5.
49. Daly H, Boyle J, Roberts C et al. Interaction between methotrexate and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1986;i:557.
50. N. Carpentier, V. Ratsimbazafy, P. Bertin et al. Interaction méthotrexate/anti-inflammatoires non stéroïdiens : importance de la dose. *Journal de Pharmacie Clinique*. 2000;18:295-9.
51. Fries JF, Singh G, Lenert L, Furst DE. Aspirin, hydroxychloroquine, and hepatic enzyme abnormalities with methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1611-8.
52. Gabrielli A, Leoni P, Danielli G. Methotrexate and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br Med J*. 1987;294:776.
53. Franck H, Rau R, Herborn G. Thrombocytopenia in patients with rheumatoid arthritis on long-term treatment with low dose methotrexate. *Clin Rheumatol*. 1996;15:163.
54. Carroll GJ, Thomas R, Phatouros CC et al. Incidence, prevalence and possible risk factors for pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *J Rheumatol*. 1994;21:51-4.
55. Carson CW, Cannon GW, Egger MJ et al. Pulmonary disease during the treatment of rheumatoid arthritis with low dose pulse methotrexate. *Semin arthritis Rheum*. 1987;16:186-95.