



## Comment utiliser le méthotrexate dans les spondyloarthrites ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis d'experts

### Autorisation de mise sur le marché et efficacité

#### ● Libellés des AMM

Dans le domaine de la spondyloarthrite (SpA), le méthotrexate n'a d'AMM que dans le rhumatisme psoriasique (Rhum Pso) ; il n'y a donc pas d'AMM pour le méthotrexate dans la spondyloarthrite ankylosante (SA), dans les autres SpA axiales (formes non radiographiques), ni dans les SpA périphériques qui ne pourraient être considérées comme Rhum Pso (sans psoriasis personnel ni familial proche).

#### ● Efficacité et preuve

Pour la SA, très peu d'études ont été consacrées au méthotrexate, 3 dans la revue Cochrane portant jusqu'à juin 2012, toutes les 3 d'effectifs et de méthodologie limités, et finalement sans preuve d'efficacité symptomatique en utilisant les indices habituels<sup>(1)</sup>. Ceci soutient les recommandations ASAS/EULAR, les recommandations de la SFR et les recommandations américaines de ne pas utiliser le MTX comme « DMARD » en cas d'échec des AINS dans la SA. Il en est de même pour les formes axiales mais non radiographiques où il n'y a là aucune étude dédiée. Ceci vaut bien entendu pour les manifestations axiales ; mais le niveau de preuve d'une efficacité du méthotrexate sur les enthésites périphériques est encore plus faible, ce qui fait considérer qu'il n'y a pas de place aujourd'hui pour le méthotrexate dans les manifestations enthésitiques périphériques des SpA.

Concernant les formes articulaires périphériques sans psoriasis, nous ne disposons d'aucune étude dédiée et de très peu d'informations extrapolables à d'autres études. Une spondyloarthrite de type périphérique articulaire étant de plus parfois difficile à différencier d'un rhumatisme psoriasique ou d'une polyarthrite séronégative, le MTX peut être envisagé.

### Lors du recours à un biomédicament, y a-t-il un bénéfice à associer du méthotrexate ?

#### ● Diminution de l'immunogénicité du biomédicament ?

Contrairement à la polyarthrite rhumatoïde et même à la maladie de Crohn, peu d'études sont disponibles dans les SpA axiales. On retient essentiellement l'étude espagnole<sup>(2)</sup> ayant montré l'apparition d'anticorps anti-infliximab dans la SA (25 %), corrélée à une diminution de la réponse clinique, un plus grand nombre de réactions à la perfusion et finalement plus d'interruptions de traitement ; or la fréquence d'apparition de ces anticorps était moindre chez les patients en co-médication avec le méthotrexate que chez ceux en monothérapie. Pour ce dernier point concernant le méthotrexate, il faut quand même noter que les effectifs étaient faibles

(36 patients en co-médication sur les 92 de l'étude) et que des immunisations ont quand même été observées en co-médication (11,1 % versus 34,5 % en monothérapie,  $p=0,11$ )<sup>(2)</sup>.

#### ● **Augmentation de l'efficacité du biomédicament ?**

Peu d'études sont disponibles. Une étude a montré que l'adjonction de méthotrexate à l'infliximab ne changeait pas significativement les taux résiduels d'infliximab ni la réponse à court terme dans la SA<sup>(3)</sup>. Dans l'étude multicentrique française comparant l'administration d'infliximab en systématique par rapport à « à la demande », dans le bras « à la demande », où les patients étaient randomisés avec ou sans méthotrexate, il n'a pas été observé de différence de réponse en fonction de la prise ou non du méthotrexate (mais l'étude n'était pas conçue pour répondre à cette question)<sup>(4)</sup>.

#### ● **Augmentation du maintien thérapeutique du biomédicament ?**

Le registre DANBIO, portant sur 842 SA en 2008, n'avait pas observé d'influence de la prise de méthotrexate à l'initiation d'un anti-TNF sur le maintien de cet anti-TNF<sup>(5)</sup>. Une seule étude a été réellement dédiée à cette question de l'effet sur le maintien thérapeutique<sup>(6)</sup>. A partir des données du registre suédois ARTIS concernant plus de 2500 patients avec SA ou « SpA indifférenciée », les auteurs montrent une amélioration significative du maintien thérapeutique d'un premier anti-TNF à 5 ans lors de la co-médication avec un DMARD ; considéré isolément, ceci est vrai pour le méthotrexate, et cet « effet méthotrexate » est observé dans les 2 sous-groupes de patients, SA et « SpA indifférenciées »<sup>(6)</sup>.

### Conclusion

Il n'y a pas d'évaluation dans la littérature de la balance bénéfice-risque de l'association méthotrexate-biomédicament. L'étude de Lie<sup>(6)</sup> peut en constituer une approche, mais les limites et les biais de cette étude sur registre ARTIS ne permettent pas de répondre de façon ferme et définitive à la question (cf. édito de la référence 7). Il ne paraît donc pas justifié aujourd'hui de recourir de façon systématique à la co-médication avec le méthotrexate lors de l'utilisation d'un premier anti-TNF dans la spondyloarthrite sans psoriasis.

La situation peut être reconsidérée au cas par cas avant l'introduction d'un deuxième ou troisième anti-TNF après l'expérience documentée d'un échappement avec immunisation.

### Références

1. Chen J, Veras MM, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2:CD004524.
2. Plasencia C, Pascual-Salcedo D, Nuño L et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of longterm treatment of spondyloarthritis with infliximab. Ann Rheum Dis. 2012;71:1955-60.
3. Mulleman D, Lauféron F, Wendling D et al. Infliximab in ankylosing spondylitis: alone or in combination with methotrexate? A pharmacokinetic comparative study. Arthritis Res Ther. 2011;13:R82.
4. Breban M, Ravaud P, Claudepierre P et al. Maintenance of infliximab treatment in ankylosing spondylitis: results of a one-year randomized controlled trial comparing systematic versus on-demand treatment. Arthritis Rheum. 2008;58:88-97.
5. Glinborg B, Ostergaard M, Krogh NS et al. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. Ann Rheum Dis. 2010;69:2002-8.
6. Lie E, Kristensen LE, Forsblad-d'Elia H et al. The effect of comedication with conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs on TNF inhibitor drug survival in patients with ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis: results from a nationwide prospective study. Ann Rheum Dis. 2015;74:970-8.
7. Landewé RB. Conventional DMARDs in axial spondyloarthritis: wishful-rather than rational-thinking! Ann Rheum Dis. 2015;74:951-3.