



Comment utiliser le méthotrexate dans le rhumatisme psoriasique ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis d'experts

Le rhumatisme psoriasique (Rhum Pso) est un rhumatisme inflammatoire fréquent et polymorphe à l'origine d'un handicap fonctionnel associé à une surmortalité en particulier cardiovasculaire. La stratégie thérapeutique est mieux codifiée depuis les diverses recommandations officielles. Comme pour la polyarthrite rhumatoïde (PR), cette stratégie prend en compte les traitements pharmacologiques et non pharmacologiques ; parmi les premiers, on reconnaît les traitements symptomatiques et les traitements conventionnels synthétiques (dont le méthotrexate), ciblés synthétiques (tels l'apremilast) et biologiques. Le méthotrexate représente le traitement de référence du Rhum Pso.

Autorisation de mise sur le marché, efficacité et tolérance

● Libellés des AMM

Le MTX est disponible en France sous différentes formes galéniques et avec différents libellés d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) (Tableau 1)

Tableau 1 : AMM des différentes formes de méthotrexate commercialisées en France

● Données d'efficacité

Traitement	Libellé AMM
Imeth® (oral)	Arthrite psoriasique sévère
Methotrexate Bellon® (oral)	Rhumatisme Psoriasique
Novatrex® (oral)	Non mentionné
Metobject® Stylo, Metobject® Seringue et Imeth injectable®	Rhumatisme psoriasique de l'adulte en cas de non réponse aux traitements conventionnels

Alors que le méthotrexate est largement utilisé en pratique courante⁽¹⁾ et figure en bonne place dans les diverses recommandations^(2,3), le nombre et la qualité des études dans ce domaine sont restreintes.

- Si l'on exclut l'étude de Black en 1964, d'administration IV à forte dose (1 à 3 mg/kg), il n'existe que deux études contrôlées contre placebo : l'une de 37 patients durant 3 mois (7,5 à 15 mg/semaine)⁽⁴⁾, l'autre de 221 patients (étude MIPA, posologie cible 15 mg/semaine) sur 6 mois⁽⁵⁾. Dans ces deux études, l'amélioration dans le groupe MTX n'est observée que sur des indices tels que l'appréciation globale par le médecin ou l'atteinte cutanée. Les critiques méthodologiques de l'étude MIPA (faible activité initiale du rhumatisme, faible dose de MTX, nombre important de perdus de vue) rendent compte de l'absence de preuve nette d'efficacité apportée par ce travail^(4,6).

TABLEAU 2 : Autres études évaluant le MTX dans le Rhum Pso

Etude	Nombre patients	Type étude	Evaluation
RESPOND ⁽⁷⁾	115 Rhum pso MTX naifs	Randomisée Contrôlée : MTX + placebo MTX + Infliximab	S16, bras MTX seul : ACR 20 : 66 % ACR 50 : 39 % ACR 70 : 18 % MDA : 24 % Réduction enthésites
TICOPA ⁽¹⁾	188/206 Rhum Pso Exposés à MTX	Ouverte	S12 : MDA : 22 % Réduction enthésites Dactylites

Dans la pratique courante, il a été montré que le traitement par méthotrexate était associé à une amélioration de l'activité de la maladie et de la qualité de vie des patients atteints de Rhum Pso après 6 mois de traitement ; le taux de maintien thérapeutique à deux ans était similaire à celui de cette molécule dans la PR dans le même observatoire ⁽⁸⁾. Les arguments en faveur d'un effet structural du MTX dans le Rhum Pso sont modestes selon les données actuelles de la littérature ⁽⁴⁾.

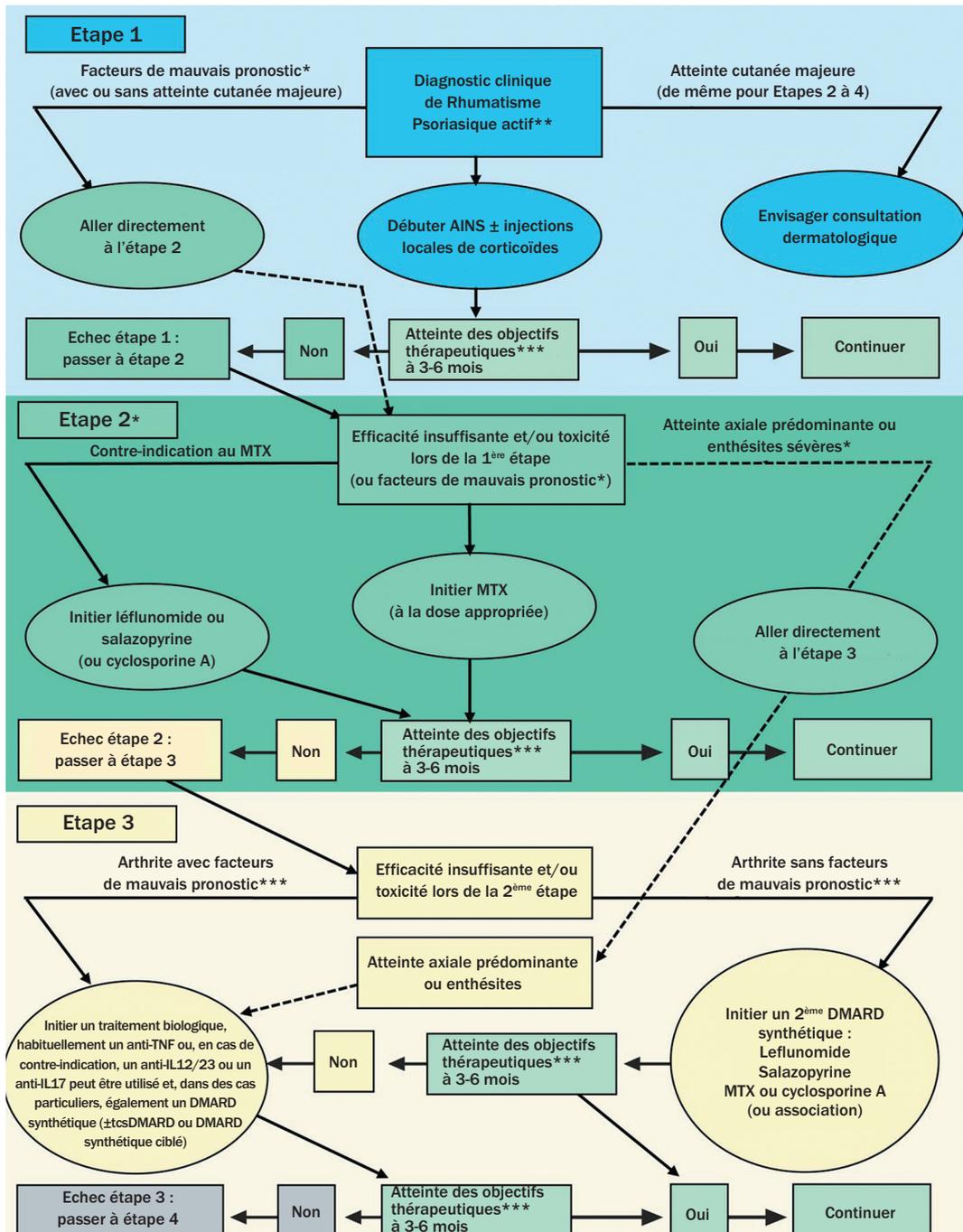
● Tolérance

Les informations concernant la tolérance du méthotrexate dans les études n'apportent pas d'élément particulier au Rhum Pso par rapport aux autres utilisations de cette molécule ⁽⁹⁾.

● Le MTX dans la stratégie thérapeutique

Les différentes recommandations (EULAR, GRAPPA) ^(2, 3) positionnent le MTX en première intention de traitement (DMARD) dans le Rhum Pso, après échec ou insuffisance d'un traitement symptomatique ou d'emblée en cas de facteurs de mauvais pronostic (plus de 5 articulations actives, dégâts radiographiques, inflammation biologique, manifestation extra articulaire, en particulier dactylite).

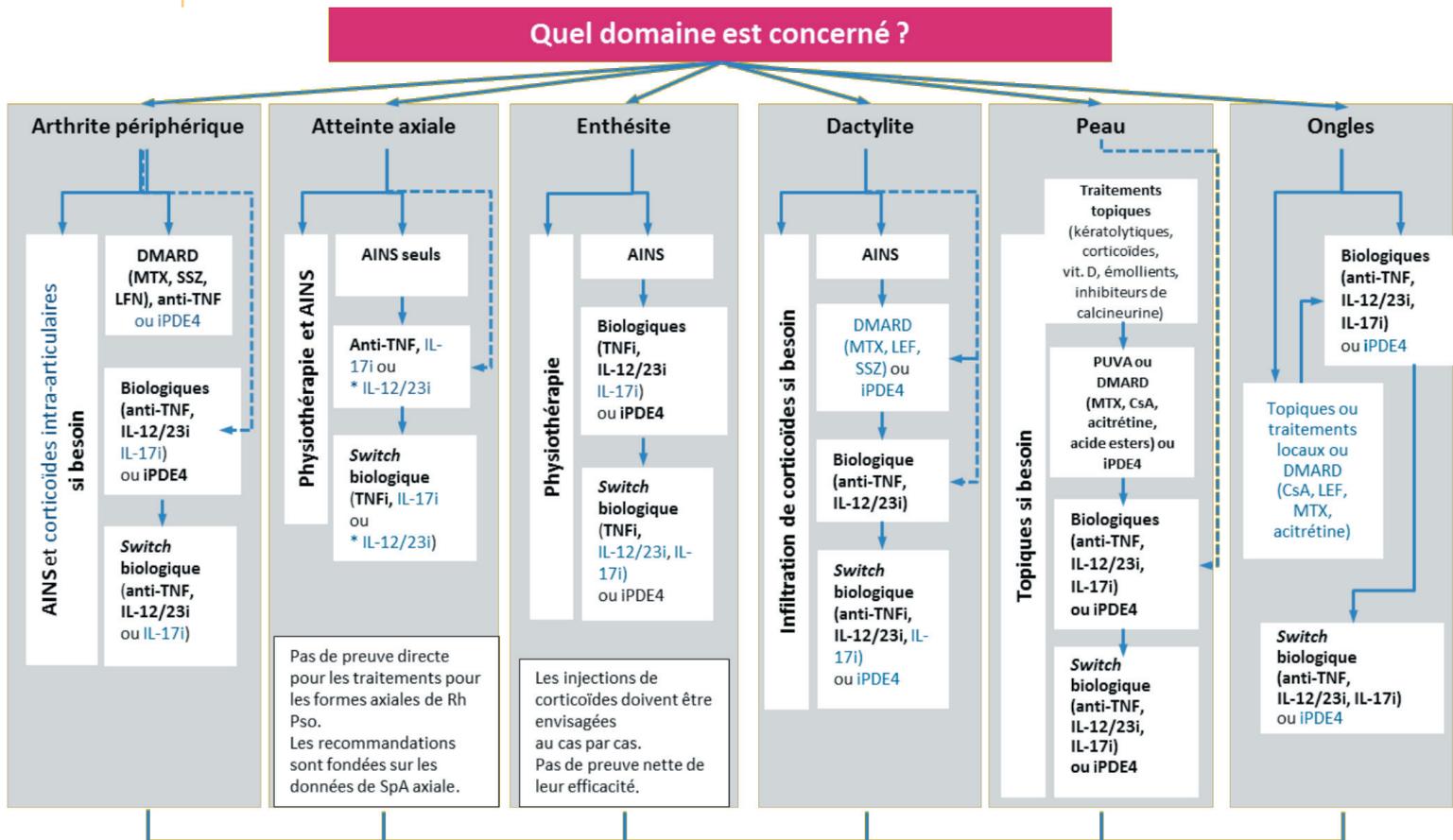
FIGURE 1 : Recommandations EULAR 2015 de prise en charge du rhumatisme psoriasique ⁽²⁾



* Facteurs de mauvais pronostic : ≥ 5 articulations actives, lésions radiologiques, CRP élevée, manifestations extra-articulaires notamment dactylite.
 ** Rhumatisme Psoriasique actif : ≥ 1 articulation gonflée et inflammatoire, tendon enthèse, dactylite et/ou rachialgies inflammatoires.
 *** Objectifs thérapeutiques : rémission clinique ou, si la rémission ne peut être atteinte, au moins une faible activité.
 La rémission clinique est définie par l'absence de signes et symptômes.

En fonction du phénotype de Rhum Pso, le MTX peut être envisagé, selon les recommandations GRAPPA, en cas d'arthrite périphérique, de dactylite, d'atteinte cutanée ou unguéale ⁽³⁾.

FIGURE 2 : Algorithme thérapeutique proposé par le GRAPPA⁽³⁾



- Évaluer l'activité, son impact et les facteurs pronostiques
 - Prendre en compte les traitements antérieurs, le choix du patient, les autres maladies et les comorbidités.
- Le choix du traitement devra prendre en compte le plus de domaines possibles
- Réévaluer régulièrement et changer de traitement si nécessaire

Association méthotrexate et biomédicament

Globalement, il n'y a pas de preuve d'un bénéfice supplémentaire, en terme d'efficacité, de l'adjonction de MTX à un biomédicament par rapport au biomédicament en monothérapie. Néanmoins, les données de certains registres suggèrent un meilleur maintien thérapeutique des anticorps monoclonaux en cas d'association au MTX, en particulier pour l'infliximab⁽¹⁰⁾. Il n'y a pas de travaux montrant que l'adjonction de MTX en cas de réponse inadéquate (primaire ou échappement) améliore l'efficacité d'un biomédicament dans le RPso.

● En association à un anti-TNF

Il n'y a pas d'étude comparant anti-TNF en monothérapie versus anti-TNF + méthotrexate⁽¹¹⁾. Les études randomisées contre placebo des anti-TNF disponibles comprennent des analyses en stratification selon la prise concomitante de MTX ; celles-ci ne mettent pas en évidence de différence significative concernant l'efficacité sur les

manifestations rhumatologiques⁽¹⁰⁾. Cependant, la combinaison avec l'adalimumab dans l'étude ADEPT met en évidence une meilleure réponse PASI 50 à 48 semaines par rapport à l'anti-TNF en monothérapie, et l'effet structural à un an avec l'infliximab (étude IMPACT 2) est meilleur en cas d'association au MTX⁽¹⁰⁾.

Les études des registres montrent que la prise de MTX est parfois un facteur associé à un meilleur maintien thérapeutique de l'anti-TNF⁽¹⁰⁾, en particulier pour l'infliximab dans le registre norvégien⁽¹²⁾. Ceci n'est pas observé dans le registre danois (DANBIO)⁽¹³⁾ ou nord-américain CORONA (519 patients dont 318 en combinaison thérapeutique, durée moyenne de suivi 2,1 ans)⁽¹⁴⁾. Les doses de MTX varient, dans les études contrôlées et les registres, entre 12,5 et 16,3 mg par semaine en moyenne⁽¹⁰⁾.

● **En association avec d'autres biomédicaments et petites molécules**

Dans les différentes études contrôlées évaluant les nouvelles thérapies dans le Rhum Pso, il n'a pas été observé de meilleure efficacité en cas d'association avec le MTX, comparativement à la monothérapie.

- Ustekinumab (étude PSUMMIT 2)⁽¹⁵⁾ : 312 patients randomisés, 50 % sous MTX (dose moyenne 17 mg/semaine), absence de différence de taux de réponse ACR 20 à S12 avec ou sans MTX.

- Secukinumab (étude FUTURE 1)⁽¹⁶⁾ : 606 patients, 60 % sous MTX, réponse ACR identique à S24 et à 2 ans⁽¹⁷⁾.

- Apremilast (étude PALACE 3)⁽¹⁸⁾ : 505 patients, 50 % sous MTX (14,7 mg/semaine en moyenne), le taux de répondeurs ACR 20 à S16 et le profil de tolérance ne sont pas différents selon la prise de MTX.

● **Les AMM**

Selon les molécules, les libellés d'utilisation varient :

- Pour CIMZIA® (certolizumab), SIMPONI® (golimumab), REMICADE® (infliximab), OTEZLA® (apremilast), STELARA® (ustekinumab), COSENTYX® (secukinumab) figure dans l'AMM la mention « seul ou en association avec MTX »

- Pour ENBREL® (etanercept), HUMIRA® (adalimumab), l'utilisation associée du MTX est non précisée.

Le méthotrexate est-il réducteur de l'immunogénicité d'un biomédicament ? Si oui, à quelle dose ?

Différents travaux confirment la capacité du MTX à réduire l'apparition d'anticorps anti-biomédicament dans le Rhum Pso.

- Ainsi un travail prospectif⁽¹⁹⁾ a inclus 103 patients atteints de Rhum Pso, traités par adalimumab, avec évaluation aux semaines 28 et 52 ; 78 % des patients sont sous MTX à la dose médiane de 20 mg par semaine (15-25 mg/semaine). Des anticorps anti-biomédicament (anti drug antibody = ADA) sont détectés chez 23 patients (22 %). Les taux circulants d'adalimumab sont significativement plus bas en cas d'ADA, en association à une moins bonne réponse clinique. L'utilisation de MTX associé est plus fréquente chez les patients sans ADA (88 % des cas) par rapport aux patients avec ADA (44 %), $p < 0,0001$. Les concentrations sériques d'adalimumab sont plus élevées chez les patients sous MTX.

- Des conclusions similaires sont apportées par une étude transversale⁽²⁰⁾ chez 93 patients atteints de Rhum Pso, traités par anti-TNF depuis plus de 3 mois (48 adalimumab,

24 infliximab, 21 étanercept), un quart des patients étant traités par MTX associé, à la dose moyenne de 13,3 mg/semaine. Des ADA sont mis en évidence chez 29 % des patients sous adalimumab, 21 % sous infliximab et 0 % sous étanercept. La présence d'ADA est significativement corrélée avec des taux sériques de biomédicament plus bas et des scores d'activité de la maladie plus élevés. Les patients sous MTX ont une moindre prévalence d'ADA (16 % versus 39 %, $p=0,04$), et ont plus souvent une concentration sérique de biomédicament en zone thérapeutique ($p=0,08$).

Conclusion

Le méthotrexate est largement utilisé en pratique et figure en première position de traitement dans la stratégie thérapeutique du Rhum Pso. Du fait de la qualité des études, le niveau de preuve de son efficacité reste modeste. L'association aux biomédicaments pourrait augmenter le maintien thérapeutique de ces derniers, par l'intermédiaire d'une réduction d'apparition d'anticorps anti-biomédicaments.

Références

1. Coates LC, Helliwell PS. Methotrexate Efficacy in the Tight Control in Psoriatic Arthritis Study. *J Rheumatol* 2016;43:356-61.
2. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2016;75:499-510.
3. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ et al. Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis: Treatment recommendations for psoriatic arthritis 2015. *Arthritis Rheum* 2016 Jan 8. [Epub ahead of print]
4. Pertuiset E. Methotrexate in psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine* 2014;81:107-9.
5. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1368-77.
6. Paccou J, Wendling D. Current treatment of psoriatic arthritis: update based on a systematic literature review to establish French Society for Rheumatology (SFR) recommendations for managing spondyloarthritis. *Joint Bone Spine* 2015;82:80-5.
7. Baranauskaite A, Raffayová H, Kungurov NV et al. RESPOND investigators. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naive patients: the RESPOND study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:541-8.
8. Lie E, van der Heijde D et al. Effectiveness and retention rates of methotrexate in psoriatic arthritis in comparison with methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:671-6.
9. Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:319-26.
10. Behrens F, Cañete JD, Olivieri I et al. Tumour necrosis factor inhibitor monotherapy vs combination with MTX in the treatment of PsA: a systematic review of the literature. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:915-26.
11. Ramiro S, Smolen JS, Landewé R et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:490-8.

12. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D et al. The role of methotrexate co-medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: results from 440 patients included in the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:132-7.
13. Glinborg B, Østergaard M, Dreyer L et al. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor α therapy: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum* 2011;63:382-90.
14. Mease PJ, Collier DH, Saunders KC et al. Comparative effectiveness of biologic monotherapy versus combination therapy for patients with psoriatic arthritis: results from the Corrona registry. *RMD Open*. 2015;1:e000181.
15. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A et al. PSUMMIT 2 Study Group. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:990-9.
16. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B et al. FUTURE 1 Study Group. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 2015;373:1329-39.
17. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B et al. Secukinumab provides sustained improvements in Psoriatic Arthritis: 2-year efficacy and safety results from a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Abstr. 2148. Congrès ACR, San Francisco, USA, novembre 2015.
18. Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis* 2016 Jan 20. [Epub ahead of print]
19. Vogelzang EH, Kneepkens EL, Nurmohamed MT et al. Anti-adalimumab antibodies and adalimumab concentrations in psoriatic arthritis; an association with disease activity at 28 and 52 weeks of follow-up. *Ann Rheum Dis* 2014;73:2178-82.
20. Zisapel M, Zisman D, Madar-Balakirski N et al. Prevalence of TNF- α blocker immunogenicity in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2015;42:73-8.