



## Comment optimiser l'efficacité du méthotrexate ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis d'experts

### Quelles modalités d'initiation du méthotrexate ?

Le méthotrexate (MTX) est le traitement de fond préconisé en 1<sup>ère</sup> intention dans la PR du fait de son efficacité, de sa relative bonne tolérance et de son coût modéré. Il doit être commencé le plus précocement possible dès le diagnostic de PR posé selon les critères ACR-EULAR 2010, du fait de l'existence d'une fenêtre thérapeutique<sup>(1)</sup>. Malgré sa large utilisation depuis plus de vingt ans, il existe une grande variabilité dans la prescription du MTX, dans la posologie d'instauration, le schéma d'augmentation ou le mode d'administration. Une analyse systématique de la littérature a suggéré que le MTX devait être commencé à 10-15 mg/semaine *per os*<sup>(2)</sup>.

### Méthotrexate en monothérapie ou association en 1<sup>ère</sup> intention ?

Le MTX est le traitement à utiliser en 1<sup>ère</sup> intention dans les PR actives. La question qui se pose est celle de la monothérapie versus association de traitements de fond synthétiques.

Une méta-analyse Cochrane publiée en 2010 n'a pas montré d'avantage sur le rapport bénéfices/risques des associations par rapport au MTX monothérapie<sup>(3)</sup>. Deux études ont suggéré une efficacité clinique et structurale de la triple association MTX + salazopyrine (SSZ) + hydroxychloroquine (HCQ) par rapport au MTX seul<sup>(4, 5)</sup>. Les résultats sont cependant controversés et fin 2013, l'étude CareRA conduite en Belgique a rapporté des résultats négatifs<sup>(6)</sup>. Cet essai contrôlé randomisé a inclus 290 PR débutantes identifiées comme à fort risque de progression structurale (DAS<sub>28</sub> élevé, présence de FR et/ou d'ACPA, syndrome inflammatoire biologique, érosions radiographiques d'emblée). Les 3 bras de randomisation étaient :

- COBRA classique = trithérapie (MTX 15 mg + SSZ 2 g + HCQ 400 mg) + prednisone (60 mg décroissant sur 6 semaines) ;
- COBRA slim (MTX 15 mg + PDN 30 mg) ;
- COBRA avant-garde (MTX 15 mg + LEF 10 mg + PDN 30 mg).

À 16 semaines, le pourcentage de patients en rémission était superposable dans les 3 groupes, maximal dans le groupe MTX en monothérapie (73,6 %), infirmant ainsi les conclusions de l'essai tREACH. Il y avait significativement moins d'effet secondaire dans le groupe MTX monothérapie<sup>(6)</sup>. Notons également que cette association thérapeutique n'est pas toujours bien acceptée par le patient (nombre de comprimés, tolérance..) et s'accompagne d'un maintien thérapeutique médiocre. Les recommandations françaises sur la prise en charge de la PR de 2014 ont préconisé l'introduction du MTX en monothérapie avec optimisation posologique en 4 à 8 semaines<sup>(7)</sup>. Elles ont été suivies par les récentes mises à jour des recommandations américaines<sup>(15)</sup> et européennes du traitement de la PR<sup>(8)</sup> qui recommandent maintenant également le MTX monothérapie en 1<sup>ère</sup> intention.

### Quelle optimisation du méthotrexate au cours des 1<sup>ers</sup> mois de traitement ?

Les RCP des spécialités à base de MTX, par voie orale ou injectable, mentionnent des posologies d'initiation comprises entre 7,5 mg et 15 mg avec des augmentations progressives par paliers de 2,5 mg et des doses hebdomadaires à ne pas dépasser de 20 mg pour la voie orale et 25 mg pour la voie sous-cutanée. Il est préconisé une augmentation de dose de 5 mg toutes les deux à quatre semaines jusqu'à 20-25 mg/semaine, selon l'efficacité et la tolérance en prenant en compte les caractéristiques du patient. En cas de réponse insuffisante ou d'intolérance, le passage à la voie parentérale peut être envisagé<sup>(2)</sup>.

### Vaut-il mieux augmenter progressivement les doses ou débiter directement à la dose maximale ?

L'analyse systématique de la littérature précédemment citée<sup>(2)</sup> a montré que les plus fortes doses étaient plus efficaces mais moins bien tolérées. Une posologie de départ de 25 mg/semaine avait un meilleur effet clinique mais plus d'effets indésirables gastro-intestinaux<sup>(2)</sup>. Par contre, l'augmentation doit être rapide (augmentation de dose de 5 mg toutes les deux à quatre semaines jusqu'à 20-25 mg/semaine, selon l'efficacité et la tolérance)<sup>(2,9)</sup>.

### Peut-on initier un traitement par méthotrexate avec la voie sous-cutanée ?

L'analyse systématique de la littérature a montré que débiter à 15 mg/semaine en sous-cutané (SC) avait un meilleur effet clinique mais provoquait plus d'arrêt pour intolérance<sup>(2)</sup>. Très récemment ont été publiés les résultats d'une étude comparant l'efficacité du MTX SC *versus* MTX *per os* dans une cohorte canadienne de 666 PR de moins d'un an (417 patients sous MTX *per os* et 249 sous MTX SC)<sup>(10)</sup>. Les patients sous MTX SC avaient une dose moyenne de MTX plus élevée que les patients sous MTX *per os* (dose moyenne de MTX sur les 3 premiers mois : 22,3 mg *versus* 17,2 mg/semaine). Dans l'analyse multivariée, le MTX SC était associé à une DAS<sub>28</sub> plus bas à 1 an (différence de DAS<sub>28</sub> = -0,38 ; IC 95 % : -0,64 à -0,10) et à une petite différence pour le DAS<sub>28</sub> rémission (OR = 1,2 ; IC 95 % : 1,1 à 1,3).

Sur le plan médico-économique, le MTX SC est environ dix fois plus cher que le MTX *per os* et dix fois moins cher qu'une biothérapie. Aucune étude de stratégie par essai contrôlé randomisé (seul moyen d'éviter les biais d'indication notamment) n'a comparé une instauration directe du MTX 15 mg SC *versus* 15 mg *per os* avec contrôle serré et optimisation rapide par SC si nécessaire. En effet, l'étude de Braun comparant MTX *per os* 15mg/sem et MTX SC 15 mg/sem ne prévoyait une optimisation avec passage SC du MTX oral qu'à 16 semaines, ce qui est trop tardif<sup>(11)</sup>.

### Quelle est la posologie optimale du méthotrexate ? Par voie orale ? Par voie sous-cutanée ?

Le MTX doit être commencé à 10-15 mg/semaine *per os*, avec augmentation de dose de 5 mg toutes les deux à quatre semaines jusqu'à 20-25 mg/semaine, selon l'efficacité et la tolérance, avec obtention d'une posologie optimisée en 4 à 8 semaines. Il faut tenir compte des caractéristiques du patient : poids, clairance de la créatinine, de l'albuminémie... En cas de réponse insuffisante ou d'intolérance, le passage à la voie parentérale peut être envisagé. Le profil d'absorption du MTX *per os* a tendance à plafonner au dessus de 15 mg/sem à la différence du MTX SC qui augmente linéairement.

C'est surtout dans ce cas là que l'administration SC permet de gagner environ 30 % de biodisponibilité<sup>(12)</sup>. La biodisponibilité d'une injection SC dans le ventre est la même que dans la cuisse<sup>(12)</sup>. Mais l'absorption du MTX n'est pas le seul facteur intervenant dans l'efficacité. Il existe de grandes variations inter-individuelles de biodisponibilité du MTX pris par voie orale (rôle des polyglutamates érythrocytaires, taux d'albumine, insuffisance rénale...).

**Existe-t-il une posologie maximale (0,3 mg/kg) ou existe-t-il un intérêt à augmenter les doses au-delà de 25 mg/semaine de MTX dans les rhumatismes inflammatoires ?**

La dose optimisée est assimilée à une dose autour de 0,3 mg/kg/semaine mais cela ne repose pas sur des données établies. L'étude CAMERA prévoyait dans son bras MTX intensif une consultation mensuelle avec ajustement/décision par un programme informatique selon le résultat de l'activité de la PR et le MTX pouvait être augmenté jusqu'à 30 mg/sem si nécessaire<sup>(9)</sup>.

**Faut-il associer systématiquement de l'acide folique ? Si oui, comment et à quelle posologie ? Acide folique ou acide folinique ?**

Une supplémentation d'au moins 5 mg/semaine d'acide folique à distance de la prise de MTX était fortement recommandée<sup>(2, 7)</sup>.

Une méta-analyse a inclus six essais contrôlés randomisés incluant 624 patients PR sous MTX : 385 prenaient de faibles doses d'acide folique ou folinique ( $\leq 7$  mg/sem)<sup>(13)</sup>. L'utilisation concomitante d'acide folique ou folinique réduisait significativement la toxicité gastro-intestinale (diminution de 26 % du risque relatif et de 9 % en risque absolu), l'élévation des transaminases (diminution de 77 % du risque relatif et de 16 % en risque absolu), et l'arrêt du MTX quelle que soit la raison (diminution de 61 % du risque relatif et de 15 % en risque absolu)<sup>(13)</sup>. Il n'y avait pas de diminution significative de l'efficacité (nombre d'articulations douloureuses, gonflées, évaluation globale par le médecin...)<sup>(13)</sup>.

Il est à noter que l'acide folinique est plus coûteux que l'acide folique. Il ne paraît pas nécessaire de donner de fortes doses d'acide folique. L'étude FOLVARI est un essai contrôlé randomisé de 24 semaines chez 100 patients avec PR actives, débutant le MTX à 10 mg/sem avec augmentation jusqu'à 25 mg/sem à la semaine 12, randomisés en 2 bras d'acide folique 1 comprimé par jour sauf le jour du MTX : acide folique 10 mg/sem et acide folique 30 mg/sem. La supplémentation en acide folique forte dose n'apportait pas de bénéfice supplémentaire par rapport à la faible dose<sup>(14)</sup>.

### Conclusion

#### Au total :

- **Instauration la plus précoce possible du MTX**
- **Dose initiale 10 ou 15 mg/sem per os**
- **Augmentation rapide de 5 mg/mois dès le 2ème mois si insuffisant jusqu'à 20-25 mg/sem si bien toléré (autour de 0,3 mg/kg/semaine)**
- **En cas d'insuffisance d'effet au-delà de 15 à 20 mg/sem de MTX per os, possibilité d'optimiser le MTX en passant par voie SC.**

## Références

1. Van Nies JA, Tsonaka R, Gaujoux-Viala C et al. Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: does a window of opportunity exist? Results on the Leiden Early Arthritis Clinic and ESPOIR cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:806-12.
2. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1094-9.
3. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1105-12.
4. 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.
5. 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. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2824-35.
6. 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.
7. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2014;81:287-97.
8. Smolen J. Update on EULAR recommendations for the treatment of RA with DMARDs. EULAR. Londres Juin 2016.
9. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1443-9.
10. Hazlewood GS, Thorne JC, Pope JE, et al. The comparative effectiveness of oral versus subcutaneous methotrexate for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1003-8.
11. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58:73-81.
12. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses  $\geq 15$  mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1549-51.
13. Shea B, Swinden MV, Ghogomu ET et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2014;41:1049-60.
14. Dhir V, Sandhu A, Kaur J et al. Comparison of two different folic acid doses with methotrexate - a randomized controlled trial (FOLVARI Study). *Arthritis Res Ther.* 2015;17:156.
15. Singh et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. 2016;68:1-25.