

Méthotrexate

EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires du méthotrexate sont dose-dépendants (surtout les effets hématologiques et digestifs), et certains ne surviennent fréquemment qu'aux fortes doses cancérologiques, mais pourraient survenir en cas de surdosage accidentel ou d'interactions médicamenteuses lors de son utilisation à faibles doses. La thrombopénie, la plus précoce, est suivie d'une leucopénie dont le nadir survient entre le 7^e et le 10^e jour après l'administration ; une stomatite ulcéreuse précoce (entre le 3^e et le 5^e jour), des nausées, une diarrhée avec, possiblement, une entérite hémorragique et une perforation sont les plus fréquentes. Peuvent également survenir une alopecie, une pneumopathie interstitielle, une neurotoxicité, une néphrotoxicité, des anomalies de la fonction gonadique, des avortements et une tératogenèse, un dysfonctionnement hépatique, le plus souvent réversible mais se compliquant parfois de cirrhose.

Des effets secondaires cutanés ont été signalés lors de ces utilisations : réaction anaphylactique après très fortes doses intraveineuses (environ 4 p. 100 des cas), érythème et desquamation palmo-plantaires de mécanisme toxique, associés à une mucite importante, parfois décollement bulleux non spécifique du méthotrexate, péri-onyx inflammatoire aigu avec onycholyse, érythrodermie avec ulcérations cutanées et muqueuses, hyperpigmentation cutanée ou phanérienne, potentialisation des effets de la radiothérapie simultanée, réactivation d'un érythème solaire.

En rhumatologie, les doses hebdomadaires utilisées dans la polyarthrite rhumatoïde sont inférieures à celles utilisées dans le psoriasis, en moyenne de 7,5 à 10 mg/sem. La toxicité hépatique cumulative est considérée comme moindre (moindre consommation de boissons alcoolisées chez ces patients ?), et la ponction-biopsie hépatique n'est indiquée qu'en cas d'anomalies hépatiques persistantes et nécessité de poursuivre le méthotrexate. La plupart des patients reçoivent de l'aspirine et/ou des AINS, sans majoration de la toxicité hématologique, mais avec une augmentation de la fréquence des effets secondaires digestifs : 10 p. 100 d'effets secondaires gastro-intestinaux, nécessitant parfois l'arrêt du traitement, 6 p. 100 de stomatites et seulement 3 p. 100 d'effets secondaires hématologiques malgré la possibilité d'une leucopénie liée à la polyarthrite rhumatoïde. La toxicité pulmonaire est de 4 p. 100, fréquence supérieure à celle estimée dans le psoriasis, sans que la maladie sous-jacente puisse l'expliquer (poumon rhumatoïde). Des effets secondaires cutanés particuliers ont été rapportés lors de l'utilisation du méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde : éruption de papules érythémateuses proximales des extrémités (avec un infiltrat à prédominance histiocytaire dense, diffus, parfois granulomateux, sans vascularite) et apparition rapide de nodules rhumatoïdes diffus typiques histologiquement ; ces deux manifestations nécessitent la diminution, voire l'arrêt du méthotrexate et l'augmentation ou l'instauration d'une corticothérapie générale. La toxicité globale du méthotrexate n'est pas supérieure à celle des autres traitements majeurs de la polyarthrite rhumatoïde et n'impose l'arrêt du méthotrexate que dans moins d'un tiers des cas.

Dans le psoriasis (et autres indications dermatologiques), le méthotrexate aux doses habituellement utilisées est un traitement efficace et peu dangereux, son arrêt ne s'imposant que dans 10 à 30 p. 100 des cas, parfois après plusieurs années d'utilisation. Les effets secondaires sont résumés au Tableau IV [2,3,7,8].

Les effets secondaires hématologiques peuvent survenir à n'importe quel moment de l'utilisation du méthotrexate, sont potentiellement graves, mais ils sont évitables. La toxicité hépatique du méthotrexate est également détaillée dans « Modalités d'utilisation » et « Surveillance thérapeutique »).

Les pneumopathies d'hypersensibilité, rares, peuvent elles aussi survenir à n'importe quel moment du traitement et imposent l'arrêt immédiat et définitif du méthotrexate. L'atteinte aiguë, souvent sévère, se manifeste par une toux sèche, une dyspnée et de la fièvre, faisant craindre un épisode infectieux. L'examen est pauvre, et la radiographie ou la TDM peuvent rester normales une semaine ou plus, avant l'apparition d'infiltrats diffus bilatéraux, alvéolo-interstitiels. La numération est normale en dehors d'une éosinophilie (40 p. 100 des cas). L'évolution est régressive en 1 à 4 semaines ; l'évolution vers la forme chronique a été signalée, de même que quelques cas d'évolution mortelle. L'intérêt de la corticothérapie générale est controversé. L'atteinte pulmonaire chronique est mixte, restrictive et obstructive, avec diminution de la capacité de diffusion du CO et hypoxie sévère. Il n'existe pas de facteur prédictif de ces types d'accident qui sont indépendants de l'âge, du sexe, de la pathologie sous-jacente, de la dose, du mode d'administration et de la durée du traitement, et qui restent mal expliqués.

Les troubles digestifs (nausées...) peuvent être améliorés par l'administration d'acide folique les jours où il n'y a pas de prise de méthotrexate ou par le changement de mode d'administration.

Le méthotrexate est tératogène lorsqu'il est administré chez la femme pendant les trois premiers mois de la grossesse et, en théorie, le fœtus est à risque lorsque l'un des deux parents a reçu du méthotrexate juste avant la conception. Il peut être responsable d'aberrations chromosomiques et d'oligospermie réversible mais parfois prolongée. Le méthotrexate est contre-indiqué chez la femme enceinte et une contraception efficace doit être poursuivie trois mois après son arrêt. Des cas de grossesses avec naissance d'enfants normaux ont toutefois été rapportées, soit chez les femmes traitées pour des choriocarcinomes, soit lors du traitement du partenaire par méthotrexate ; l'indication d'un avortement thérapeutique n'est pas systématique.

Le risque mutagène a été testé in vitro (échange de chromatides sœurs) avec des résultats peu significatifs. Plusieurs études n'ont pas montré d'augmentation du nombre de deuxième cancer après chimiothérapie par méthotrexate seul ou en association à d'autres chimiothérapies, avec un recul de plusieurs années. Des observations isolées de patients sous méthotrexate et développant un cancer ont été rapportées sans que le rôle carcinogène de celui-ci ait été prouvé. Dans la plupart des études concernant les cancers développés sous PUVAthérapie, le méthotrexate est cependant reconnu comme un facteur co-carcinogène.

Plusieurs observations de lymphomes, pouvant être liés à la présence du virus d'Epstein-Barr et régresser lors de l'arrêt du méthotrexate, ont été rapportés chez des patients traités par faibles doses de méthotrexate (et corticothérapie générale associée le plus souvent) pour une polyarthrite rhumatoïde, une dermatomyosite mais aussi un psoriasis, en l'absence d'immunosuppression évidente [5]. L'appréciation de l'effet immunosuppresseur de faibles doses de méthotrexate au long cours est difficile et il y a peu d'observations signalant une augmentation de lésions virales (verruques, molluscum contagiosum,) chroniques ou d'infections mycosiques ou parasitaires (*Pneumocystis carinii*, etc.) opportunistes.

Il est de règle d'interrompre le méthotrexate en cas de pathologie néoplasique ou infectieuse sévère intercurrente.

Des érosions douloureuses peuvent survenir sur des plaques de psoriasis préexistantes, parfois devenues inflammatoires, précédant les signes de toxicité hématologique du méthotrexate, correspondant le plus souvent à une modification thérapeutique (changement de dose du méthotrexate, médicament intercurrent). Elles imposent l'arrêt du traitement [6].

Des effets secondaires osseux semblent également possibles aux faibles doses de méthotrexate, qui nécessitent l'arrêt du médicament : douleur localisée à la partie distale des tibias, aspect ostéoporotique radiographique, fracture de fatigue objectivée par l'imagerie.

Bibliographie

2. BOURNÉRIAS I, CHOSIDOW O. Méthotrexate et psoriasis. Pharmacologie et prise en charge thérapeutique. Ann Dermatol Vénérolog, 1994, 121 : 69-74.
3. HEYDENDAEL VMR, SPULS PI, OPMEER BC ET AL. MÉTHOTREXATE VERSUS CYCLOSPORINE IN MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS. N Engl J Med, 2003, 349 : 658-665.
5. PAUL C, LE TOURNEAU A, CAYUELA JM et al. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease during methotrexate therapy for psoriasis. Arch Dermatol, 1997, 133 : 867-871.
6. PEARCE HP, BRAUNSTEIN WILSON B. Erosion of psoriatic plaques : an early sign of methotrexate toxicity. J Am Acad Dermatol, 1996, 35 : 835-838.
7. ROENIGK HH, AUERBACH R, MAIBACH H et al. Methotrexate in psoriasis : consensus conference. J Am Acad Dermatol, 1998, 38 : 478-485.
8. VAN DOOREN-GREEBE RJ, KUIJPERS AL, MULDER J et al. Methotrexate revisited : effects of long term treatment in psoriasis. Br J Dermatol, 1994, 130 : 204-210.