

Méthotrexate

- Atteintes articulaires ou cutanées de lupus cortico-résistantes ou corticodépendantes
- **Hors AMM**
- Serait efficace surtout en cas de lupus subaigu ou lupus discoïde localisé

- **Per os** (comprimés de 2,5mg Novatrex[®], Imeth[®] / comprimés à 10mg Imeth[®])
ou **sous-cutané** (Metoject[®])
- **Traitement HEBDOMADAIRE**: une prise par semaine à jour fixe à spécifier sur l'ordonnance
- Dose totale entre **7,5 et 25mg par semaine** (15mg en moyenne)
→ à adapter selon le patient et la réponse obtenue
- Réponse au traitement généralement observée **après 4 à 8 semaines de traitement**
- Voie parentérale: meilleure biodisponibilité, meilleure observance
- **Association systématique d'acide folique** (Spéciafoldine[®])
→ à ne pas prendre le même jour même jour
→ diminue l'hépatotoxicité + les effets secondaires digestifs (nausées, douleurs abdominales)
ou cutanéomuqueux

- **Analogue de l'acide folique**, inhibant par compétition la dihydrofolate réductase nécessaire pour la synthèse des acides nucléiques
- Actions
 - antiproliférative
 - anti-inflammatoire (action sur le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles)
 - immunomodulatrice (action sur les lymphocytes T et cellules de Langerhans)
- Biodisponibilité orale bonne
 - mais absorption digestive variable au-delà de 20mg/semaine
- Elimination à 85 % rénale

Indication

Prescription

Mode
d'action

**Effets
indésirables**

Contre-
indications

Bilan pré-
thérapeutique

Surveillance

Hématotoxicité

- Cytopénies à **pancytopénie**
- Survenue **précoce** (J7) ou **tardive** (4 à 6 semaines)
- Facteurs de risque:
 - Insuffisance rénale
 - Hypoalbuminémie
 - Erreur de prescription
 - Absence de prise d'acide folique

Indication

Prescription

Mode
d'action

**Effets
indésirables**

Contre-
indications

Bilan pré-
thérapeutique

Surveillance

Hépatotoxicité

- **Anomalies fonction hépatique**
 - Élévation ALAT, ASAT, PAL, bilirubine
- **Fibrose hépatique**
 - Facteur de risque:
 - Syndrome métabolique
 - Stéatose hépatique
 - Consommation d'alcool

Indication

Prescription

Mode
d'action

**Effets
indésirables**

Contre-
indications

Bilan pré-
thérapeutique

Surveillance

Toxicité pulmonaire

- **PID (pneumopathies interstitielles diffuses)**
→ souvent associée à une éosinophilie
- *Précoce*: **Pneumopathie immunoallergique**
- *Tardive*: **Fibrose pulmonaire**

Tératogénicité et fertilité

➤ Tératogénicité

- Contraception efficace indispensable **chez la femme et chez l'homme**
Pendant le traitement par méthotrexate
Et **pendant au moins six mois après l'arrêt du traitement**
- *Pour les hommes*: pas de don de sperme pendant le traitement et pendant les 6 mois qui suivent l'arrêt du méthotrexate

➤ Fertilité:

- Oligospermie, troubles du cycle menstruel, aménorrhée
- Diminution de la fertilité en affectant la spermatogenèse et l'ovogenèse pendant sa période d'administration
→ Effets réversibles après l'arrêt du traitement

➤ Général:
Asthénie

➤ Gastro-intestinales

- Stomatite, dyspepsie, nausées, perte d'appétit, douleurs abdominales
- Ulcérations buccales, diarrhées

➤ Cutané:

- Photosensibilisation, alopécie
- Ulcères cutanés, vascularite

- Grossesse et allaitement
- Insuffisance hépatique sévère (contre-indication si bilirubine > 5 mg/l)
Cirrhose
Hépatite active
Exogénose chronique
- Insuffisance rénale sévère avec clairance de la créatinine < 20mL/min
- Anomalie hématologique sévère
→ hypoplasie médullaire, leucopénie, thrombopénie ou anémie sévère)
- Infections aiguës ou chroniques évolutives (tuberculose, VIH)
- Immunodépression
- Ulcères de la cavité buccale et maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive
- Vaccination concomitante avec un vaccin vivant

Indication

Prescription

Mode d'action

Effets
indésirables

CI

**Bilan pré-
thérapeutique**

Surveillance

Examens complémentaires à demander systématiquement en première intention

- NFS, plaquettes
- Transaminases, GGT, PAL, albuminémie
- Créatinine, clairance de la créatinine
- Sérologies VIH, VHB, VHC
- HCG si femme

- Radiographie pulmonaire

Indication

Prescription

Mode d'action

Effets
indésirables

CI

**Bilan pré-
thérapeutique**

Surveillance

Examens complémentaires à conseiller

Chez les patients à risque d'hépatopathie: (éthylisme, obésité, stéatose hépatique)

- **FibroScan**
= Elastographie Impulsionnelle
 - Technique proche de l'échographie qui permet de déterminer la dureté du foie et l'atténuation ultrasonore
 - Permet une estimation de l'élasticité du foie et le degré de fibrose
 - Evaluation non invasive de la fibrose hépatique
- Ou **Fibrotest**
- Ou **Procollagène III**

Si pathologie pulmonaire:

- **Epreuves Fonctionnelles Respiratoires**
- **Scanner faible dose**

Vaccinations

- Mise à jour vaccinale si possible **au moins 2 semaines avant** le début du traitement

➤ DTP

➤ Vaccination anti pneumococcique

- Vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (Prevenar 13®)
- suivie d'une injection de vaccin pneumococcique non conjugué 23-valent (Pneumo 23®) 2 mois après

NB: Compte tenu de l'existence d'une fenêtre d'opportunité thérapeutique, on n'attendra pas la 2ème injection par Pneumo 23® à 2 mois pour débuter le MTX

➤ Vaccination antigrippale saisonnière

- **Vaccins vivants contre indiqués sous methotrexate**: fièvre jaune, varicelle, rougeole

Indication

Prescription

Mode
d'action

Effets
indésirables

Contre-
indications

Bilan pré-
thérapeutique

Surveillance

- NFS plaquettes
- Bilan hépatique complet
- Urée créatinine



Hebdomadaire le premier mois puis mensuel

Hématototoxicité

- **Macrocytose** habituelle
- **Anémie macrocytaire** rare → doit faire rechercher une carence en B9 ou en B12
- **Leucopénie < 3G/L ou neutropénie <1,5G/L**
 - Suspension du traitement et surveillance biologique rapprochée
 - Après normalisation de l'hémogramme: reprise MTX à demi-dose puis à pleine dose en fonction de l'évolution
- **Thrombopénie < 100 G**: suspension du traitement momentanée ou définitive selon l'évolution

Hépatotoxicité

- Transaminases entre 1,5 et 3N:

Poursuite du MTX avec surveillance des transaminases rapprochée au minimum tous les 15 jours

- Normalisation du bilan: poursuite du MTX à l'identique
- Persistance sans amélioration: diminution dose
- Aggravation: avis hépatologue et suspension méthotrexate

- Transaminases > 3N:

Arrêt du MTX (et de tout autre médicament hépatotoxique) avec surveillance rapprochée des transaminases tous les 15 jours

- Diminution des ASAT/ALAT entre 1,5 et 3 N : reprise du MTX demi-dose
- Absence d'amélioration: arrêt définitif

- Fibrose hépatique ▲ Toxicité hépatique cumulative

Fibroscan/ Fibrotest ou Procollagène III: Surveillance annuelle