

# **Immunosuppresseurs fréquemment utilisés en dermatologie**

## **Le méthotrexate**

### **L Fardet**

# Quelques données épidémiologiques

- Prévalence d'utilisation:
  - 0.25% de la population française soit environ 200.000 personnes en France en 2016
- Augmentation régulière au cours du temps
- Principaux motifs de prescription:
  - polyarthrite rhumatoïde
  - psoriasis
- Principaux prescripteurs:
  - rhumatologues
  - médecins généralistes
  - dermatologues

# Modalités pratiques d'administration

- Une seule administration par semaine (attention aux erreurs d'administration quotidienne ++)
- Voie sous-cutanée > voie orale (tolérance similaire, meilleure biodisponibilité, meilleure efficacité démontrée chez les patients avec PR)
- Voie SC: stylos pré-remplis permettant une auto-administration simple par les patients
- Certains proposent une dose test, d'autres pas
- En association systématique avec une supplémentation en acide folique (spéciafoldine<sup>®</sup>) ou folinique (lederfoline<sup>®</sup>) 5 à 10 mg/semaine, 2 ou 3 jours après l'administration de MTX

# Modalités pratiques d'administration

- La posologie initiale varie de 7.5 à 30 mg/sem, dépendant de la pathologie et des caractéristiques du patient (âge, poids ...)
- Une augmentation progressive de dose peut être envisagée en fonction de la tolérance et de l'efficacité
- L'efficacité n'est pas attendue avant 6-8 semaines d'exposition (en informer les patients)

# Contre-indications

- Insuffisance rénale sévère (Cl < 20 ml/mn/m<sup>2</sup>)
- Atteinte hépatique sévère
- Grossesse et allaitement
- Femmes et hommes en âge de procréer et sans contraception fiable
- Insuffisance respiratoire chronique
- Allergie connue au MTX ou à l'un de ses excipients
- Cytopénies sanguines préexistantes marquées (leucopénie, thrombopénie, anémie)
- Infections graves, aiguës ou chroniques (BK, VIH ...)

# Interactions médicamenteuses à connaître

- Vaccins vivants
- Théoriquement AINS et aspirine (diminution de l'élimination rénale du MTX), peu de conséquences en pratique
- Attention à l'association avec des MDCT hépatotoxiques
- Attention à l'association avec des MDCT myélotoxiques (notamment triméthoprime et chloramphénicol)
- Attention à l'association avec des MDCT induisant une carence en acide folique (ex: triméthoprime-sulphaméthoxazole)
- Ce reporter au Vidal<sup>®</sup> pour les autres interactions MDCT plus spécifiques

# Les effets indésirables

- Cytolyse hépatique
  - Fréquente
    - 2 fois plus fréquente que sous placebo
  - Mais modérée
    - 6 à 15% des patients avec transaminases  $\geq 2$  N
    - transaminases  $\geq 5-10$  N semblant exceptionnelles en l'absence de facteurs de risque (alcoolisme, MDCT hépatotoxiques...)

# Les effets indésirables

- Fibrose/cirrhose hépatique
  - pas de sur-risque d'insuffisance hépatique, de fibrose hépatique ou de cirrhose dans une méta-analyse d'essais randomisés contrôlés comparant le MTX (n= 6877) à un autre traitement (n=6300) (RR: 0.12 [0.01-1.09])
  - Attention néanmoins aux co-morbidités associées prédisposant au risque de toxicité hépatique (notamment alcoolisme chronique)



# Les effets indésirables

- Cytopénies
  - incidence faible mais risque environ 2 fois plus élevé que chez des patients recevant un placebo
  - dans une revue de la littérature, 179 des 3463 patients (5.2%) présentaient au moins une cytopénie au cours du suivi (chute de l'hémoglobine de plus de 2 g/dl, thrombopénie  $<150\ 000/\text{mm}^3$ , ou leucopénie  $<3500/\text{mm}^3$ )
  - mais cytopénies la plupart du temps modérées et n'induisant pas d'arrêt du traitement
  - mécanisme toxique (attention aux erreurs de prescriptions ou aux cofacteurs augmentant la biodisponibilité du MTX) ou parfois immuno-allergique (risque alors maximal au cours des 2 premiers mois)

# Les effets indésirables

- Pneumopathie immuno-allergique
  - exceptionnelle (moins de 0.5% dans une large méta-analyse)
  - pourrait dépendre de la pathologie traitée (risque plus important au cours de la PR par exemple)
  - peut-être inexistante chez les patients traités par MTX pour un psoriasis ou un rhumatisme psoriasique

# Les effets indésirables

- Troubles digestifs
  - nausées, vomissements fréquemment rapportés
  - 50% plus fréquents chez les sujets recevant du MTX que chez les sujets recevant un placebo
  - risque de douleurs abdominales diminué par l'administration sous-cutanée
  - pas de sur-risque statistique de troubles du transit

# Les autres effets indésirables

- **Ulcérations muqueuses**
  - majoration du risque de 50% par rapport au placebo
  - pas de bénéfice évident de la supplémentation folique
- **Exanthème**
  - pas de sur-risque statistique
  - nécroses cutanées diffuses pouvant traduire un surdosage
- **Infections**
  - majoration discrète (10%) du risque d'infections par rapport au placebo

# Mesures adjuvantes/prophylactiques

- Limiter les facteurs de risque associés (consommation d'alcool, MDCT hépato/myelo/néphrotoxiques, déshydratation...)
- Association à de l'acide folique
  - limite le risque d'effets indésirables digestifs (RR=0.76 [0.57-1.01];  $p = 0.05$ )
  - et hépatiques (RR=0.19 [0.10-0.36];  $p < 0.001$ )
  - sans effet sur le risque de cytopénies
  - limite également le risque d'arrêt de traitement, quel qu'en soit la cause (RR=0.39 [0.28-0.53],  $p < 0.001$ )
- Calendrier vaccinal à jour (contre-indication aux vaccins vivants)

# Suivi du traitement

- De très nombreuses recommandations internationales existent quant aux modalités de dépistage biologique de ces différents effets indésirables
- Ces recommandations sont hétérogènes en terme de rythme de surveillance (suivi hebdomadaire à suivi mensuel)

# Suivi du traitement

- Mais, accord global sur les examens
  - pré-thérapeutique
    - NFS, transaminases, urée-créatinine, albumine, sérologies hépatites B/C, radiographie thoracique
  - M1
    - NFS et transaminases (1/sem à 1/mois)
  - M2-M3
    - NFS, transa, urée-créat (toutes les 2 à 6 sem)
  - M4 et plus
    - NFS, transa, urée-créat (tous les 1 à 3 mois)

# Grossesse et allaitement

- Le MTX augmente notablement le risque de fausses-couches, même à doses immunomodulatrices
- Il est par ailleurs tératogène
  - taux de malformations majeures 6%, soit 2 à 3 fois plus que le risque attendu
- Il ne doit pas être prescrit aux personnes en âge de procréer ne recevant pas une contraception fiable
- Néanmoins, si les données chez la femmes sont claires, les données chez les hommes sont moins catégoriques
- Selon le CRAT, il est préférable d'attendre 24h00 après l'administration du MTX pour allaiter un enfant