

## Revue générale

# Comment initier un traitement par le méthotrexate en ville ?

**RÉSUMÉ :** Le méthotrexate (MTX) est une molécule indispensable en dermatologie pour la prise en charge des pathologies inflammatoires cutanées. Sa tolérance est bonne après un bilan adapté et une surveillance clinico-biologique régulière. Son efficacité est également correcte en comparaison avec d'autres molécules. Enfin, son faible impact économique n'est pas à négliger. En d'autres termes, n'ayons plus peur du méthotrexate !



**M. PERRUSSET**  
Service de Dermatologie, CHU de RENNES.

Initialement utilisé comme antiprolifératif dans le traitement de la leucémie en 1948, le méthotrexate (MTX) a permis la première guérison d'un choriocarcinome en 1963 mais garde cependant une mauvaise réputation liée à son efficacité en chimiothérapie. Dès 1951, Gubner confirme l'activité anti-inflammatoire du méthotrexate lorsqu'il est utilisé à faibles doses pour la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis. En 2001, il est préconisé dans de nombreuses autres indications, du lupus à la dermatite atopique en passant par la sarcoïdose.

Bien que son efficacité soit connue, les cliniciens ont toujours eu une certaine appréhension concernant sa tolérance, tant sur le plan hématologique qu'hépatique ou pulmonaire.

L'administration se fait *per os*, par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM). L'absorption digestive est incomplète pour des doses à partir de 15 mg. Le méthotrexate se lie à 50 % aux protéines plasmatiques (il faut se méfier chez les dénutris). Certains médicaments comme les sulfonamides présentent des interactions importantes et néfastes pour l'individu en augmentant la fraction libre de la molécule. La caféine bloque l'effet anti-inflammatoire du méthotrexate car il s'agit d'un antagoniste non sélectif du récepteur à l'adénosine.

Le métabolisme du méthotrexate se fait au niveau hépatique en 7-hydroxyméthotrexate puis il est éliminé par le rein au niveau du tube proximal.

Le mode d'action du méthotrexate provient d'une similitude de structure avec l'acide folique. Le méthotrexate a une affinité enzymatique plus élevée pour les récepteurs que l'acide folique. C'est un antifolate par compétition. Ce mécanisme d'action cible plusieurs niveaux : oncologique, antiprolifératif et immunosuppresseur lié au métabolisme de l'acide folique et anti-inflammatoire par son action sur l'adénosine.

Le méthotrexate reste le pilier du traitement du psoriasis modéré à sévère depuis sa première utilisation, il y a plus d'un demi-siècle. Au fil des ans, son efficacité, son faible coût et sa relative facilité d'administration ont contribué à en faire un médicament de choix dans la gestion du psoriasis modéré à sévère. La Haute Autorité de santé (HAS) a confirmé son état lors d'une dernière mise au point avant d'utiliser les biothérapies.

### Les craintes des prescripteurs

#### 1. Risque hépatique

On peut distinguer la toxicité aiguë, très rare mais rapidement dépistée par le

## Revue générale

contrôle des transaminases, de la toxicité chronique fibrosante. Le recul est aujourd'hui néanmoins suffisant et la plupart des études actuelles excluent le rôle direct du méthotrexate dans sa genèse. Le risque dépend davantage du terrain : maladie métabolique associant excès pondéral, hypertension artérielle (HTA), diabète et dyslipidémie responsable de la stéatose hépatique non alcoolique (NASH).

Les notions de dose cumulée ne sont plus des critères conduisant à demander des examens invasifs tels que la ponction biopsie hépatique (PBH).

Dans les articles anciens qui incriminaient la responsabilité du méthotrexate dans le développement de la fibrose-cirrhose, la consommation d'alcool, le syndrome métabolique et les hépatites virales n'étaient pas prises en compte. Par ailleurs, histologiquement, les lésions sont non spécifiques pour la stéatose hépatique. Enfin, il existe une grande variabilité selon les maladies, le risque variant de 7,5 % pour le psoriasis à 2,5 % pour la polyarthrite rhumatoïde.

En 2014, une méta-analyse montre que le risque global de développer une fibrose est de 0,09 (avec un intervalle de confiance [IC] de 95 %) et de 0,04 pour une cirrhose, et ce risque n'est pas corrélé à la dose cumulative. En 2017, une étude de van den Reek *et al.* [1] renforce une nouvelle fois l'idée selon laquelle les mesures non invasives de la fibrose hépatique au méthotrexate, notamment la mesure du PIIINP (procollagène de type III), doivent se substituer aux biopsies dont les indications sont exceptionnelles.

La stéatopathie alcoolique ou non alcoolique reste le principal facteur de risque de fibrose sous MTX, ce qui explique le risque augmenté en cas de comorbidité présentant une association préférentielle avec la stéatose, comme un IMC élevé et la présence d'un syndrome métabolique. Cela confirme les données d'études précédentes déjà publiées sur le sujet,

notamment celles d'équipes d'hépatologues français qui ont joué un rôle pionnier sur ce sujet [2].

### 2. Risque pulmonaire

Le risque pulmonaire est rare. La pneumopathie interstitielle aiguë est grave, mais exceptionnelle, et se voit en priorité chez les patients suivis pour une polyarthrite rhumatoïde.

La pneumopathie interstitielle chronique peut être aggravée ou induite par différents traitements tels que le MTX, le léflunomide, l'azathioprine, le tocilizumab, le rituximab et les anti-TNF $\alpha$ .

### 3. Risque rénal

Le risque rénal existe pour les fortes doses, supérieures à 500 mg/m<sup>2</sup>. Il est lié à la cristallisation du méthotrexate dans la lumière tubulaire. Chez les patients âgés ou ayant une pathologie cardiovasculaire, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), le méthotrexate et le tofacitinib doivent être ajustés ou évités.

### 4. Risque infectieux

En ce qui concerne le risque infectieux, notamment lié au SARS-CoV-2, différentes études ont démontré qu'il n'y a pas d'incidence accrue de COVID-19 sévère chez les patients atteints de psoriasis recevant des traitements systémiques

ou biologiques pendant la période d'initiation ou en période d'entretien.

### Méthotrexate et procréation

La procréation est un sujet très important pour nos patients souffrant de psoriasis. Le traitement permet d'améliorer leur relationnel et contribue au retour à la vie normale. Cependant, le méthotrexate peut induire des malformations s'il est pris entre la 5<sup>e</sup> et la 8<sup>e</sup> semaine, conduisant à un avortement durant le premier trimestre.

Les patientes doivent arrêter le méthotrexate 1 mois avant d'envisager une grossesse. Chez l'homme, il est préférable d'attendre un cycle de spermatogenèse (72 j), soit 3 mois, par sécurité.

Le risque de développer un cancer dépend davantage du terrain et des habitudes de vie (alcool, tabac) et des antécédents thérapeutiques (PUVA, ciclosporine et azathioprine qui augmentent le risque).

### Quel bilan avant un traitement par méthotrexate ?

Avant d'initier un traitement par méthotrexate, il convient de réaliser le bilan suivant :

- évaluation de la consommation d'alcool ;
- poids, taille et calcul de l'IMC ;

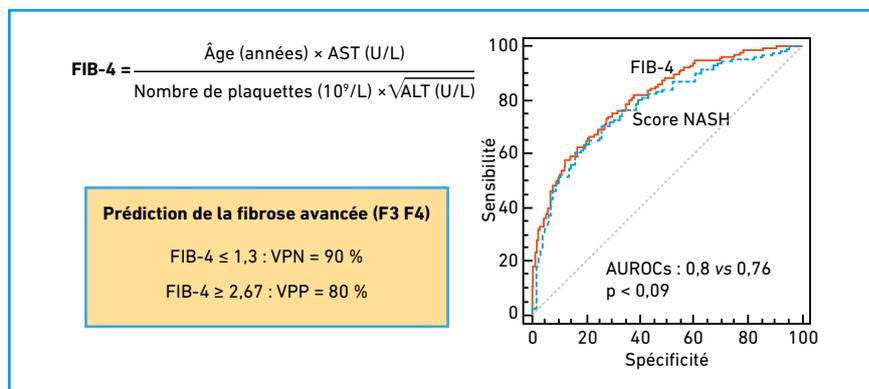


Fig. 1 : FIB-4 : une technique non invasive simple pour détecter la fibrose avancée.

- bilan biologique : NFS plaquettes, CRP, électrophorèse des protéides ;
- sérologies virales : hépatite A, B, C et HIV ;
- créatininémie et clearance ;
- bilan hépatique ;
- procollagène III ;
- calcul du FIB-4 (**fig. 1**) ;
- TPHA (test de dépistage de la syphilis) ;
- ferritinémie ;
- radio pulmonaire
- QuantiFERON ;
- bêta-HCG.

### ■ Contre-indications

Les contre-indications à l'emploi du méthotrexate sont les suivantes :

- insuffisance rénale sévère (DFG < 20 mL/min, hémodialyse) ;
- hépatites virales non contrôlées ;
- insuffisance hépatique ;
- alcoolisme ;
- anomalies hématologiques sévères ;
- infections non contrôlées ;
- grossesse et allaitement ;
- vaccination récente par un vaccin vivant.

### ■ Suivi du patient

Pour le suivi du patient, on détermine deux sous-groupes dermatologiques : groupe à risque de toxicité hépatique (**tableau I**) et groupe non à risque :

#### ● Suivi biologique régulier :

- calcul du FIB-4 ;

- Groupe à toxicité hépatique
- Alcool
- Anomalies persistantes du bilan hépatique
- VHB, VHC
- ATCD familiaux de maladie hépatique
- DNID, obésité, hyperlipémie
- Carence en folates
- Médicaments hépatotoxiques

**Tableau I :** Groupe à toxicité hépatique. DNID : diabète non insulino-dépendant ; VHB : virus de l'hépatite B ; VHC : virus de l'hépatite C ; ATCD : antécédents.

- en cas de dose cumulée > 1,5 g de MTX ;
- soit mesure PIIINP tous les 12 mois ;
- si élévation sur 2 prélèvements consé-

- cutifs à 3 mois : avis hépatologique ;
- FibroScan (**tableau II**) et/ou FibroTest 1 fois par an si disponible (**fig. 2** et **tableau III**).

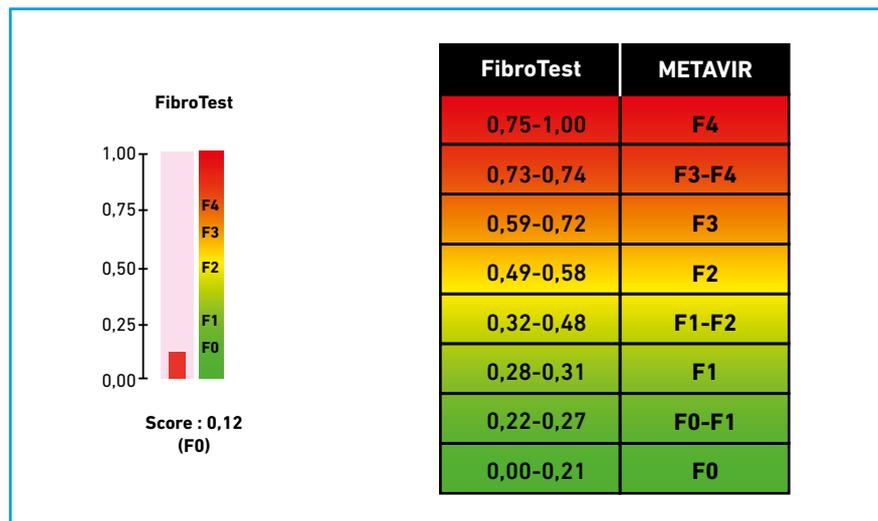
#### Élastographie impulsionnelle ultrasonore

- Application cutanée d'une sonde à ultrasons en regard du foie dans un espace intercostal (patient en décubitus dorsal)
- Mesure par ultrasons de la vitesse de propagation dans le foie d'une onde mécanique qui permet d'estimer un coefficient d'élasticité (liée à la dureté de l'organe)

#### Pour quels patients ?

- Score validé dans la fibrose/cirrhose liée à l'hépatite C
- Acte à ne pas réaliser chez les patients :
  - avec un espace intercostal étroit
  - avec une épaisseur pariétale excessive en regard du foie
- Résultats non utilisables en cas d'obésité

**Tableau II :** FibroScan (ANAES, méthode d'évaluation non invasive de la fibrose/cirrhose hépatique, décembre 2006).



**Fig. 2 :** Le FibroTest.

#### Index de fibrose qui combine le dosage dans le sang de 5 marqueurs indirects de fibrose, avec un ajustement selon l'âge et le sexe

- Alpha2-macroglobuline
- Haptoglobine
- Apolipoprotéine A1
- Bilirubine totale
- Gamma-glutamyl transpeptidase (algorithme permettant l'obtention du résultat, non disponible, protégé par un brevet)

#### Pour quels patients ?

- Score validé dans la fibrose/cirrhose liée à l'hépatite virale chronique C
- Ne pas réaliser en cas de pathologie intercurrente : syndrome inflammatoire, hémolyse, syndrome de Gilbert, prise de médicaments susceptibles d'entraîner une hyperbilirubinémie

**Tableau III :** FibroTest (ANAES, méthode d'évaluation non invasive de la fibrose/cirrhose hépatique, décembre 2006).

## Revue générale

### POINTS FORTS

- Rôle anti-inflammatoire.
- Bonne tolérance biologique, en particulier hépatique.
- De suivi simple.
- AMM pour le psoriasis et le lymphome épidermotrope.

#### ● Si patients à haut risque de fibrose :

- suivi biologique régulier ;
- calcul du FIB-4 ;
- dosage PIIINP tous les 6 mois ;
- FibroScan et/ou FibroTest tous les ans ;
- consultation hépatologique annuelle.

tenir des résultats valables tant du point de vue de l'efficacité que de la tolérance, comme le démontre une méta-analyse du Dr Émilie Sbidian [3].

#### BIBLIOGRAPHIE

1. VANDENREEKJMPA, MENTING SP, JANSSEN WWL *et al.* Procollagen-3 N-terminal peptide measurements for the detection of liver fibrosis in methotrexate-treated patients

with psoriasis: daily practice use and clinical implications. *Br J Dermatol*, 2017;177:1454-1457.

2. LAHARIE D, SENESCHAL J, SCHAEVERBEKE T *et al.* Assessment of liver fibrosis with transient elastography and FibroTest in patients treated with methotrexate for chronic inflammatory diseases: a case-control study. *J Hepatol*, 2010;53:1035-1040.
3. SBIDIAN E, CHAIMANI A, AFACH S *et al.* Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020;1:CD011535.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : AbbVie, Pfizer, LEO Pharma, Lilly, Janssen, Medac, UCB, Sanofi, Novartis, Pierre Fabre (orateur, investigateur, congrès).

#### ■ Conclusion

Déterminer le terrain permet de prescrire en toute sécurité le méthotrexate et d'ob-