

METHOTREXATE : Ledertrexate[®], Méthotrexate[®], Metoject[®], Nordimet[®], Novatrex[®]

Le GETAID a travaillé sur une nouvelle Fiche Médicament destinée à mieux informer vos patients...

Cette fiche actualisée en 2020 par les gastroentérologues du GETAID (Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives) a pour but de mieux faire connaître au patient son traitement et son suivi.

Elle est principalement destinée aux patients atteints de maladie inflammatoire chronique intestinale (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) car elle tient compte des modalités spécifiques d'utilisation des médicaments dans ces maladies. Elle constitue un complément à la fiche légale présente dans chaque lot de médicament.

Elle est actualisée régulièrement et peut être téléchargée gratuitement sur le site du GETAID (www.getaid.org).

INDICATION ET EFFICACITE

Le méthotrexate (Méthotrexate[®], Ledertrexate[®], Novatrex[®], Imeth[®], Nordimet[®], Metoject[®]) fait partie des **immunosuppresseurs utilisés dans la maladie de Crohn**. Son efficacité est bien démontrée dans la maladie de Crohn, mais n'est pas établie dans la rectocolite hémorragique. Ce médicament est habituellement réservé aux formes les plus évolutives ou de traitement difficile de ces maladies (rechutes fréquentes, poussées sévères, dépendance aux corticoïdes, lésions périnéales sévères, association aux anti-TNF et autres biothérapies). Une réponse complète (rémission sans corticoïdes) est obtenue dans 40% des cas. La réponse à ce médicament est souvent assez lente et ne convient pas pour résoudre une situation urgente.

La fiche « médicament » du méthotrexate et le dictionnaire Vidal ne signalent pas son emploi dans les maladies inflammatoires intestinales car les laboratoires pharmaceutiques les commercialisant n'ont pas souhaité faire les démarches nécessaires pour obtenir une indication spécifique dans ces maladies. Le méthotrexate est largement utilisé, à des doses comparables, dans d'autres maladies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde ou le psoriasis. Ces doses sont nettement plus faibles que celles employées dans d'autres affections comme les leucémies et ceci doit être bien compris lorsqu'on lit la fiche Vidal du médicament. En effet, un bon nombre des effets secondaires qui y sont décrits concerne uniquement les fortes doses, et ne concerne donc pas les malades recevant du méthotrexate à des doses de 15 à 25 mg/semaine pour le traitement d'une maladie de Crohn ou éventuellement d'une rectocolite hémorragique. La durée optimale du traitement n'est pas connue mais tous les spécialistes considèrent qu'elle doit être longue (plusieurs années) si le traitement est efficace et bien toléré.

MODE D'UTILISATION

Le méthotrexate se présente sous une **forme injectable** administrée par voie intramusculaire ou sous-cutanée (ampoules) à raison d'une fois par semaine, ou sous une **forme orale** à raison d'une prise par semaine.

La voie orale semble moins efficace, peut-être du fait d'une mauvaise absorption notamment pour des doses plus élevées et est moins souvent utilisée en traitement d'induction chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. La dose prescrite est en général au départ d'une injection de **25 mg une fois par semaine par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Une posologie moindre peut également être utilisée entre 10 et 15 mg une fois par semaine**. En cas de prise orale, on utilise les mêmes posologies, en une prise un jour par semaine. Une posologie de 25 mg par semaine par

voie orale n'est néanmoins pas recommandée compte tenu d'une saturation des capacités d'absorption digestive au-delà de 15 mg par semaine.

On y associe systématiquement un **traitement oral par l'acide folique entre les prises de méthotrexate**, afin d'améliorer la tolérance et de compenser l'action anti-folique du Méthotrexate®.

PRECAUTIONS D'EMPLOI

Les contre-indications au méthotrexate sont la grossesse, l'allaitement, l'insuffisance rénale grave et l'insuffisance hépatique sévère (de discrètes perturbations du bilan hépatique ne le contre-indiquent pas).

Certains **médicaments ne doivent pas être associés** au Méthotrexate® comme le Bactrim® (sulfaméthoxazole-triméthoprimine), phénylbutazone et acide acétyl-salicylique à dose antalgique, antipyrétique, ou anti-inflammatoire (seules sont autorisées des petites doses pour traitement antiagrégant). Certaines autres associations médicamenteuses sont déconseillées (risque accru de toxicité hématologique et rénale) : kétoprofène et autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, pénicillines, ciprofloxacine, inhibiteurs de la pompe à protons, acitrétine et tous les médicaments néphrotoxiques.

Comme avec tous les immunodépresseurs, **les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués** : fièvre jaune, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose (BCG), varicelle. En revanche, les vaccins inactivés, comme celui de la grippe ou le pneumocoque, ne le sont pas (pour toute vaccination, consultez néanmoins votre médecin qui connaît au mieux votre cas personnel).

SUIVI MEDICAL ET RISQUES D'EFFETS INDESIRABLES

1. Le méthotrexate peut entraîner des malformations fœtales ; **aussi la grossesse est formellement contre-indiquée et une contraception efficace est indispensable (pour plus de renseignement : www.lecrat.org)**.
Pour la femme, la contraception doit être poursuivie jusqu'à la fin du traitement. Chez l'homme, le méthotrexate doit être arrêté au moins 3 mois avant la conception. Chez la femme, le méthotrexate doit être arrêté avant la conception de préférence au moins 3 mois avant. Toute grossesse survenant dans un couple où l'un des partenaires est traité par Methotrexate ou ayant arrêté ce médicament depuis moins de 3 mois pour l'homme, doit conduire la femme à consulter immédiatement son médecin, car un dépistage d'éventuelle malformation est nécessaire. Rassurer néanmoins la patiente quant au risque malformatif lorsque la grossesse a été conçue après l'arrêt du méthotrexate, même si le délai est court (24 heures).
2. Le méthotrexate peut entraîner une diminution des taux de globules blancs (leucocytes), des plaquettes et plus rarement des globules rouges (hématies). On surveille donc le taux de ces cellules sanguines grâce à la Numération Formule Sanguine (NFS). La surveillance proposée par les médecins du GETAID comporte une **NFS toutes les semaines pendant le premier mois** de traitement puis **tous les mois pendant encore 2 mois puis tous les 3 mois** pendant toute la durée de traitement. Si l'un des taux de ces globules est anormal, il faut consulter son médecin pour que celui-ci comprenne la raison de l'anomalie sanguine (parfois une simple infection virale sans conséquence sur le traitement, parfois une toxicité du médicament imposant son arrêt ou une adaptation de posologie). Les chutes profondes des globules blancs peuvent être responsables de fièvre et d'infections.
3. Le méthotrexate peut entraîner des anomalies du foie. Pour détecter ces anomalies, on mesure régulièrement le taux des transaminases (ASAT et ALAT) et des gamma-GT qui sont des enzymes du foie. Les transaminases pouvant augmenter dans les 48 heures après l'injection de façon

transitoire, il est préférable de faire les dosages à distance de l'injection (1 à 2 jours avant l'injection suivante). Les médecins du GETAID proposent un dosage de ces enzymes au même rythme que les NFS. Si l'un des taux est anormal, il faut consulter son médecin pour que celui-ci comprenne la raison de l'anomalie sanguine ; dans certains cas il s'agit d'une toxicité du médicament imposant son arrêt ou une adaptation de la posologie. Le risque de toxicité hépatique semble très rare ou absent au cours des maladies inflammatoires de l'intestin ; il faut toutefois être très prudent quand il existe déjà une maladie du foie.

4. Comme tout médicament le méthotrexate peut ne pas être toléré par certaines personnes du fait d'une allergie. Cette dernière peut se manifester par une éruption au niveau de la peau ou de la fièvre ; aussi ces signes doivent-ils conduire à appeler son médecin et le consulter rapidement. Il n'y a pas d'allergie « croisée » du méthotrexate avec l'azathioprine ; aussi un patient allergique à ce dernier peut recevoir du méthotrexate.
5. Une toux persistante, parfois associée à une fièvre, peut témoigner d'une intolérance pulmonaire et doit donc faire consulter très rapidement. Ces atteintes allergiques du poumon sont rares (<1%) ; elles sont potentiellement graves et peuvent survenir à n'importe quel moment du traitement. Elles imposent une consultation rapide d'un médecin pour les distinguer d'infections pulmonaires.
6. Certains patients ressentent des douleurs abdominales, des nausées ou des vomissements ; le médecin doit alors faire la part entre une intolérance au médicament (ce qui peut nécessiter d'adapter sa dose) et les signes de la maladie inflammatoire chronique de l'intestin ou d'une autre affection intercurrente comme une gastroentérite passagère.
7. Une sensibilité inhabituelle au soleil est possible et, si c'est le cas, une protection est nécessaire.
8. L'apparition d'aphtes ou d'une stomatite doit être signalée au médecin car elle peut témoigner d'une dose trop forte. Le dictionnaire Vidal mentionne que le méthotrexate doit être utilisé avec précaution en cas d'ulcérations digestives évolutives mais ceci ne s'applique pas aux maladies inflammatoires de l'intestin.

Pour toute information complémentaire, n'hésitez pas à consulter votre médecin.

Le tabac aggrave la maladie de Crohn et tout doit être fait pour en arrêter la consommation.

La prise régulière et scrupuleuse de tout traitement est souvent nécessaire à son efficacité. Si vous éprouvez des difficultés dans ce domaine, n'hésitez pas à en parler à votre médecin

Déclarer les effets indésirables : Les effets indésirables liés au traitement - et même s'ils sont mentionnés dans cette fiche ou sur votre notice – doivent être déclarés à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) directement sur le site www.ansm.sante.fr. En signalant les effets indésirables (EI), vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament et permettez une veille permanente.