Recommandations pour les traitements de fond avec Méthotrexate

REMARQUES PRELIMINAIRES :

Les patients atteints d'une maladie rhumatismale inflammatoire chronique qui ont besoin d'un traitement de fond devraient voir au moins une fois par an un rhumatologue pour un avis.
L'établissement de l'indication en vue du choix de l'agent thérapeutique à utiliser pour le traitement de fond, ainsi que toute modification de ce dernier requièrent la consultation d'un spécialiste.

EXAMENS DE CONTROLE :

Anamnèse / examen clinique :

- Nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, prurit
- Toux, dyspnée
- Troubles cutanés (exanthème, nodules rhumatoïdes), troubles muqueux (infections, ulcérations)

Analyses de laboratoire :

Date **Examen**	**Avant le début du traitement**	**Pendant 1 mois et en cas d'augmentation du traitement**	**Entre les 2e et 6e mois**	**A partir du 6e mois**
Hémoglobine, VGM, leucocytes (< 3 x $10^3/\mu l$: répartition), thrombocytes	+	tous les 2 à 4 semaines*	tous les 1 à 2 mois*	tous les 2 à 3 mois*
Créatinine, ALAT (ou TGO), phosphatase alcacine	+	tous les 2 à 4 semaines*	tous les 1 à 2 mois*	tous les 2 à 3 mois*
Sérologie des hépatites B et C (sérologie HIV*)	+			
Albumine, bilirubine	+			
Radiographie du thorax	+			
Contrôle des poumons, y compris analyse de la capacité de diffusion et scanner à haute résolution (HR-CT)	Recommandé en cas de radiographie path.*			

* Au niveau de la fréquence des contrôles, il convient de tenir compte non seulement de la durée du traitement, mais également de la cinétique des résultats et de l'évolution des risques d'apparition d'effets indésirables. Une élévation des ALAT ou des ASAT supérieure à 3 fois la norme doit initialement conduire à l'interruption de la prise de MTX. Si nécessaire, clarification supplémentaire en fonction de l'examen clinique et de la cinétique de l'élévation des transaminases.

POSOLOGIE :

- Augmentation progressive des doses facultative :
  5 mg à 15 mg en une prise par semaine par voie orale, intramusculaire, intra-veineuse ou sous-cutanée (grande variabilité interindividuelle au niveau de la biodisponibilité par voie orale)
- Dose d'entretien :
  10 mg - 30 mg par semaine

ADMINISTRATION D'ACIDE FOLIQUE :

D'après différents tests, il a été prouvé que l'administration d'acide folique de 5 à 10 mg par semaine permet de réduire les effets secondaires gastro-intestinaux et oraux.

EFFETS SECONDAIRES ET ATTITUDES :

Effets secondaires	Réduction du traitement	Interruption	Arrêt total
Stomatite Nausées, douleurs abdominales Diarrhées Hémorragie digestive	+ + +	 (+) +	 (+)
Alopécie	+	+	
Infections		+	(+)
Leucopénie < 3 x $10^3/\mu l$ Thrombopénie < 100 x $10^3/\mu l$ Anémie macrocytaire	 dosage de l'acide folique	+ + (+)	(+) (+) (+)
Pneumonie			+
Nodules rhumatoïdes / Exanthème	+	(+)	(+)
Persistance d'un niveau élevé de transaminases		+*	(+)

* Mesure de l'albumine et de la bilirubine tous les 3 à 6 mois, éventuelle biopsie du foie avant poursuite du traitement.

CONTRE-INDICATIONS :

- Consommation excessive d'alcool
- Atteinte hépatique (cirrhose, hépatite, insuffisance hépatique)
- Maladies de la moelle (cytopénie, carence en acide folique : traitement adapté dans un premier temps)
- Grossesse, allaitement
- HIV positif (relative), hépatite B chronique (HbsAG positive)

MESURES DE PRECAUTION :

- Pour prévenir des surdosages accidentels : Préférer une dose hebdomadaire unique du MTX
- Attention aux interactions médicamenteuses (cf. ci-après)
- Attention aux vaccins vivants
- Attention à l'insuffisance rénale (acceptable jusqu'au stade 3 du CDK, mais des contrôles plus fréquents en raison du risque d'accumulation), troubles de la fonction hépatique ou maladie pulmonaire préexistante
- Attention aux antécédents d'affections pulmonaires
- De manière générale, le méthotrexate ne doit pas être interrompu lors d'une opération chirurgicale.
- Pour des raisons de sécurité, il est recommandé aux femmes d'interrompre la prise de MTX 3 mois avant d'envisager une grossesse (voir Recommandations pour les traitements antirhumatismaux pendant la grossesse, la conception ou la lactation)
- Pour les hommes, le compendium recommande également d'interrompre la prise de MTX 3 mois avant d'envisager une conception. Cependant, selon l'opinion des experts, il n'y a actuellement aucune preuve de tératogénicité ou d'avortements accrus sous exposition paternelle au MTX, de sorte qu'une interruption du traitement n'est pas considérée comme nécessaire chez les hommes avec des projets de procréation.
- En cas de surdosage : administration de leucovorine® comme antidote

INTERACTIONS :

- Aplasie médullaire : sulfamide antibactérien, triméthoprime, hydantoïne, dérivés des pyrazolés, chloramphénicol, sulfonylurées (déplacent le MTX de sa liaison avec l'albumine et augmente sa concentration plasmatique libre.
- Interactions possibles avec les barbituriques, les tranquillisants, les tétracyclines, le furosémide, le probénécide et les anti-inflammatoires non-stéroïdiens.
- Bien que l'aspirine, et dans une moindre mesure tous les AINS, diminuent légèrement la clairance rénale du MTX, la toxicité clinique du MTX n'est pas significativement augmentée par la prise concomitante de ces médicaments. En cas de hautes doses de MTX, d'une fonction rénale diminuée et de prise régulière d'aspirine ou d'AINS, une diminution de la dose de MTX peut être envisagée.

MECANISME D'ACTION :

- Le méthotrexate est un antagoniste de l'acide folique qui se fixe sur la dihydrofolate réductase. L'inhibition de cette enzyme bloque la synthèse des acides nucléiques.
- **Réponse thérapeutique** après 4 à 6 semaines
- Biodisponibilité et tolérance maximales par voie parentérale
- Grande variabilité interindividuelle au niveau de la résorption gastro-intestinale lors de l'administration par voie orale (entre 20 et 90%)
- Élimination avec une demi-vie maximale de 10 heures en raison du cycle entérohépatique et du processus de résorption lente dans les différents tissus.
- Élimination rénale d'environ 90% sous 24 heures.

PREPARATIONS :

- Méthotrexate injectable : stylos ou seringues prêtes à l'emplois entre 7,5 mg jusqu'à 30 mg
- Méthotrexate comprimés : 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg et 10 mg

Coûts (liste des spécialités) : http://bag.e-mediat.net/SL2007.Web.External/ShowPreparations.aspx

Différents médicaments génériques existent.

Les modifications par rapport aux recommandations de 2004 s'expliquent par la publication de nouvelles données ou par la mise à jour de recommandations émises par d'autres sociétés de rhumatologie (notamment American College of Rheumatology et British Society for Rheumatology).