

# Société Suisse de Rhumatologie

## 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	Avant le début du traitement	Pendant 1 mois et en cas d'augmentation du traitement	Entre les 2 <sup>e</sup> et 6 <sup>e</sup> mois	A partir du 6 <sup>e</sup> mois
Examen				
Hémoglobine, VGM, leucocytes (< 3 x 10 <sup>3</sup> /µl: 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 alcaline	+	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	+	tous les 3 à 6 mois en cas d'augmentation des ALAT	tous les 3 à 6 mois en cas d'augmentation des ALAT	tous les 3 à 6 mois si augmentation des ALAT
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 <sup>3</sup> /μl Thrombopénie < 100 x 10 <sup>3</sup> /μl 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:**

- Interactions médicamenteuses (cf. ci-après)
- Vaccins vivants
- Insuffisance rénale (adapter le traitement)
- 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 tératogénéicité 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.

### **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%)
- Elimination avec une demi-vie maximale de 10 heures en raison du cycle entérohépatique et du processus de résorption lente dans les différents tissus.
- Elimination rénale d'environ 90% sous 24 heures.

### **PREPARATIONS:**

- Méthotrexate Famos: Solution injectable à 5 / 20 mg (2.5 mg/ml)
- Méthotrexate Proreo Solution injectable à 10 / 50 mg (10 mg/ml)
- Méthotrexate Teva Solution injectable à 5 / 50 mg (2.5 ou 25mg/ml)
- Méthotrexate Wyeth: Solution injectable à 25 mg (25 mg/ml)  
(comprimés à 10 mg non remboursés par les caisses maladie)
- Seringues préremplies Metoject à 10 ou 25 mg (10mg/ml)
- Seringues préremplies Methrexx de 7.5 à 30 mg (20 mg/ml)
- Methotrexat Sandoz comprimés (20 à 5 mg / 10 à 10 mg)

Coûts (liste des spécialités) : <http://www.spezialitätenliste.ch/ShowPreparations.aspx>

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).