

Folia Pharmacotherapeutica août 2021

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

Méthotrexate à faible dose: effets indésirables

Le méthotrexate est utilisé à dose élevée en oncologie mais aussi à **faible dose** (une seule prise hebdomadaire) dans certaines maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde ou le psoriasis [voir Répertoire, chapitre 9.2.1].

Vu que, en cas de maladie auto-immune, certains problèmes surviennent plus fréquemment, il existe un doute quant à savoir si ces problèmes sont (peuvent être) un effet indésirable du méthotrexate, ou sont plutôt liés à la maladie auto-immune. Un article récent de *La Revue Prescrire*¹ apporte des informations quant aux effets indésirables du méthotrexate à faible dose **en dehors d'un contexte de maladie auto-immune**. L'article résume les résultats concernant les effets indésirables d'une **étude clinique** randomisée en double aveugle réalisée entre 2013 et 2018 (étude CIRT). Cette étude a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité du méthotrexate sur la diminution des événements cardio-vasculaires majeurs (critère d'évaluation primaire) chez des patients ayant un risque cardio-vasculaire très élevé. L'étude a été arrêtée prématurément par manque d'efficacité². Les données relatives à la sécurité ont été publiées séparément³.



- Avant la randomisation, il y a eu une phase de "run-in" au cours de laquelle les patients ont été exposés au méthotrexate (jusqu'à 15 mg par semaine). S'ils présentaient des signes de toxicité, ils ont été exclus de l'étude. Les patients sans signes de toxicité (81% d'hommes, âge moyen 65,7 ans) ont été randomisés, soit vers le méthotrexate (n=2 391, max. 20 mg par jour), soit vers un placebo (n=2 395). Les patients des deux groupes ont reçu de l'acide folique.
- Les patients atteints de maladie inflammatoire chronique ont été exclus, de même que ceux atteints de pneumonie interstitielle, de fibrose pulmonaire, alcoolodépendants ou ayant une atteinte rénale ou hépatique.

Voici **les principaux effets indésirables recensés au cours du suivi** (suivi médian de 23 mois).

- Au moins un événement indésirable (quelle que soit la gravité) est survenu chez 87% des patients sous méthotrexate versus 81,5% des patients sous placebo (risque relatif : 1,17 ; IC : 1,10-1,25) ; la différence de mortalité entre les deux groupes (n=95 versus n=83) n'était pas statistiquement significative.
- **Atteintes hépatiques, y compris cirrhose** : le nombre de cas d'augmentation des enzymes hépatiques était plus élevé dans le groupe méthotrexate que dans le groupe placebo : 36 cas par an pour 100 patients exposés, versus 16 dans le groupe placebo (statistiquement significatif et cliniquement pertinent). Pour une augmentation des valeurs hépatiques d'au moins trois fois la valeur normale, le risque relatif est de 2,7 (IC : 1,7 à 4,2). Une cirrhose hépatique a aussi été détectée chez 5 patients sous méthotrexate alors qu'aucun cas n'a été détecté dans le groupe placebo.
- **Atteintes hématologiques (anémies, leucopénies, thrombopénies)** : 32 cas par an pour 100 patients exposés, versus 26 dans le groupe placebo (statistiquement significatif et cliniquement pertinent).
- **Cancers**: Le risque global n'était pas accru. Le risque de cancer cutané était cependant accru : 1 cas par an pour 100 patients exposés, versus 0,6 dans le groupe placebo (statistiquement significatif et cliniquement pertinent). Le risque relatif de cancer épidermoïde cutané (*squamous cell skin cancer*) s'élevait à 3,31 (IC 95%: 1,63-6,71).
- **Troubles digestifs** (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, stomatite, calculs biliaires, cholécystites) : 6 cas par an pour 100 patients exposés, versus 5 dans le groupe placebo (pas statistiquement significatif).
- **Infections** : l'incidence était légèrement supérieure dans le groupe méthotrexate : 14 cas par an pour 100 patients exposés, versus 12 dans le groupe placebo (pas statistiquement significatif), dont des pneumonies et des infections urogénitales. La plupart des infections n'ont pas conduit à une hospitalisation.

Conclusion

Ces données sont en ligne avec les effets indésirables rapportés avec le méthotrexate utilisé à faible dose dans des maladies auto-immunes. Cette étude ne modifie rien à la place du méthotrexate dans la prise en charge de l'arthrite rhumatoïde [voir Folia octobre 2020], mais elle apporte des informations sur la fréquence de ces effets indésirables (même si les patients de l'étude CIRT sont en moyenne plus âgés que les patients ayant une arthrite rhumatoïde). **L'étude présentée ici confirme l'importance d'un suivi de ces patients quant au risque d'effets indésirables, surtout concernant les atteintes hépatiques, les troubles hématologiques et les cancers de la peau. Nous nous référons également aux Folia d'octobre 2020, contenant de l'information pour les médecins généralistes et les pharmaciens concernant le suivi des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.**

Sources spécifiques

1 Méthotrexate à faible dose : suivi des événements indésirables à 2 ans. La Revue Prescrire 2021 ; 41 : 269-271

2 Ridker PM, Everett BM, Pradhan A et al., Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. N Engl J Med 2019;380:752-62. Doi: 10.1056/NEJMoa1809798

3 Solomon DH, Glynn RJ, Karlson EW et al. Adverse Effects of Low-Dose Methotrexate. A Randomized Trial. Ann Intern Med. 2020;172:369-380. Doi:10.7326/M19-3369. Met *Editorial*: Bykerk VP. A Call to Systematically Monitor for Adverse Events in Users of Low-Dose Methotrexate Therapy. Ann Intern Med. 2020;172:425-426. Doi:10.7326/M20-0435

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.