

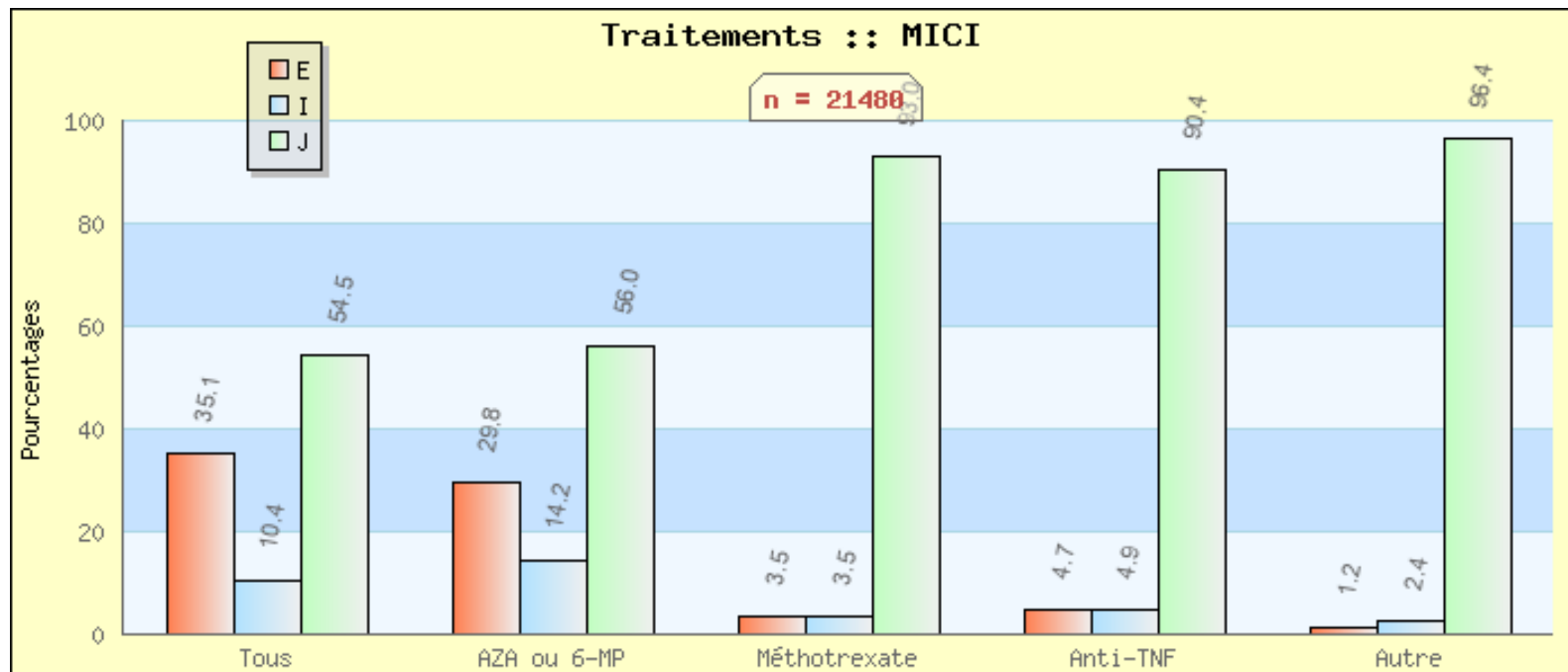
# Marc LÉMANN

## Méthotrexate : l'oublié?

- Connaître les indications et modalités d'utilisation du méthotrexate dans la maladie de Crohn et dans la RCH
- Connaître les effets indésirables de ce traitement, notamment hépatiques et la conduite à tenir face à eux ou chez un sujet à risque

# Méthotrexate, l'oublié?

Cohorte CESAME (2004-2005..)



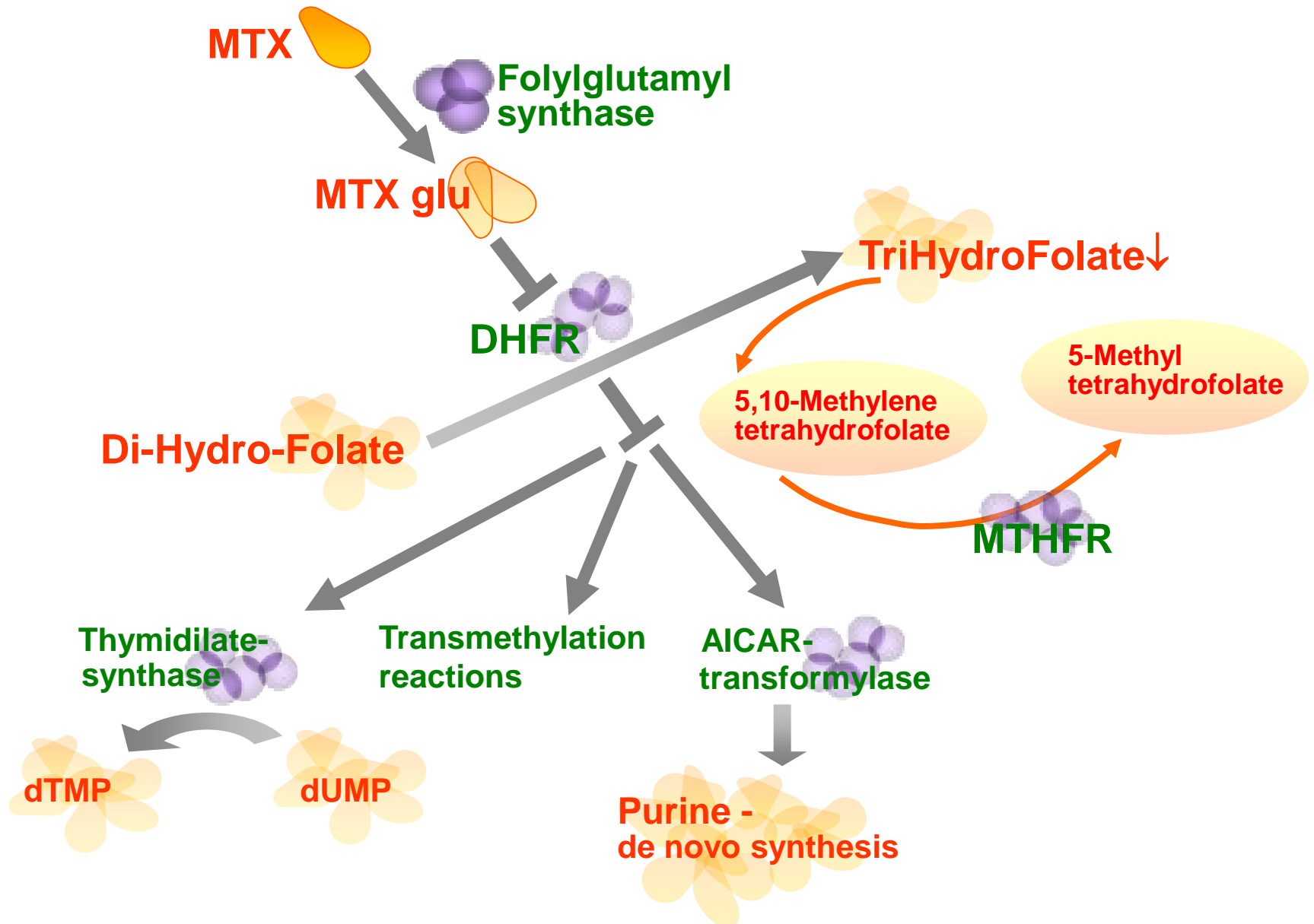
**Crohn 10%**  
**RCH 1%**

# Méthotrexate, l'oublié

## Pourquoi?

- Le méthotrexate est-il un immunosuppresseur **plus puissant** (et inquiétant) que l'azathioprine?
- Le méthotrexate est-il **moins efficace** que l'azathioprine?
- Les modalités d'utilisation sont-elles **plus complexes** ou **moins bien connues**?
- Le méthotrexate comporte-t-il **plus de risque** ou est-il **moins bien toléré**?
- Les **indications** sont-elles limitées?

# MTX: inhibiteur du métabolisme de l'acide folique



# Méthotrexate

## Actions biologiques

- **Effet anti-métabolique, anti-prolifératif:** inhibition de la synthèse des purines, de l'ADN, de l'activité mitotique (fortes doses).
- **Effet anti-inflammatoire:** accumulation d'adénosine
  - Lymphotoxicité
  - Diminution de synthèse d'Ig
  - Diminution de production de cytokines pro-inflammatoires
- **Effet anti-apoptotique**  
*Clin Exp Immunol 2002; 128:255-66*

# METHOTREXATE FOR THE TREATMENT OF CROHN'S DISEASE

BRIAN G. FEAGAN

## Essai randomisé double-aveugle

141 patients

MC chronique active

>3 mois de prednisone

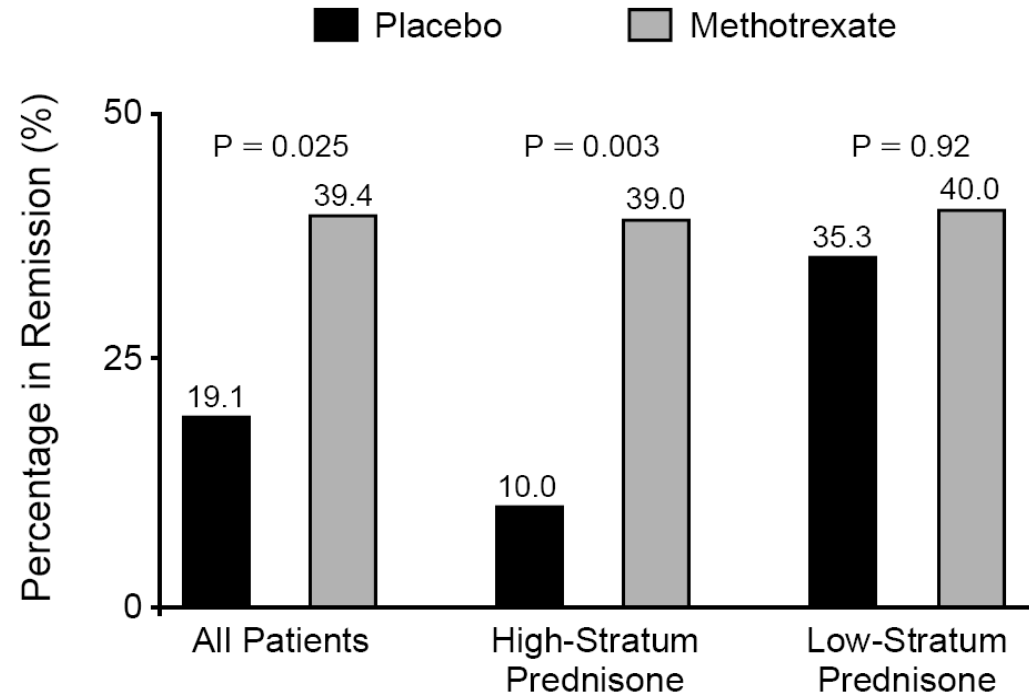
**Méthotrexate IM 25 mg/semaine**

vs placebo

16 semaines

Critère de jugement

CDAI < 150 et sevrage de prednisone



# A COMPARISON OF METHOTREXATE WITH PLACEBO FOR THE MAINTENANCE OF REMISSION IN CROHN'S DISEASE

BRIAN G. FEAGAN

## Essai randomisé double-aveugle

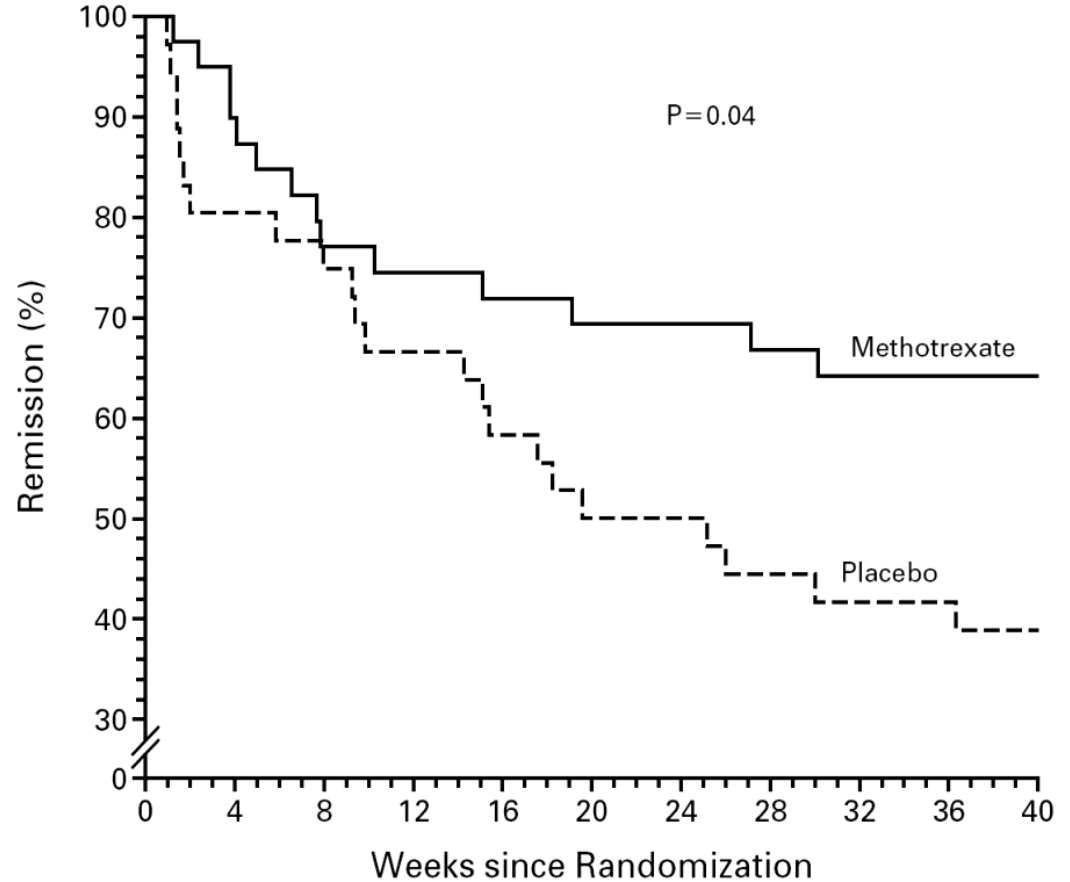
76 patients

MC chronique active

En rémission après 16-24 semaines de méthotrexate (25mg/sem IM)

Méthotrexate IM 15 mg/semaine vs placebo  
40 semaines

Critère de jugement  
CDAI < 150



No. AT RISK

Methotrexate	40	36	30	29	28	27	27	26	25	24	19
Placebo	36	29	28	24	21	18	18	16	15	15	12

# Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial

Oren et al, Gastroenterology 1996; 110: 1416-21

## Essai contrôlé double-aveugle

67 patients

RCH chronique active

Mayo score  $\geq 7$

Prednisone  $> 10\text{mg}$  pendant plus de 4 mois dans l'année

Méthotrexate oral **12,5 mg/semaine**

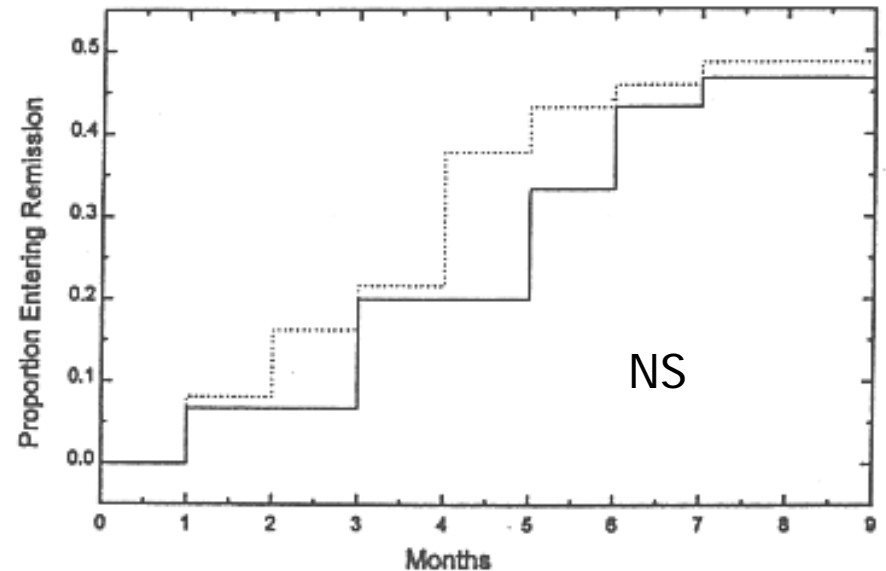
vs placebo

9 mois

## Critères de jugement

- Rémission
- Rechute (si rémission)

## Rémission



Rechutes: 64% (MTX) vs 44% (placebo)



# Comparison between methotrexate and azathioprine in the treatment of chronic active Crohn's disease: a randomised, investigator-blind study

Ardizzone et al, Dig Liver Dis 2003; 35: 619

## Essai randomisé simple-aveugle

54 patients

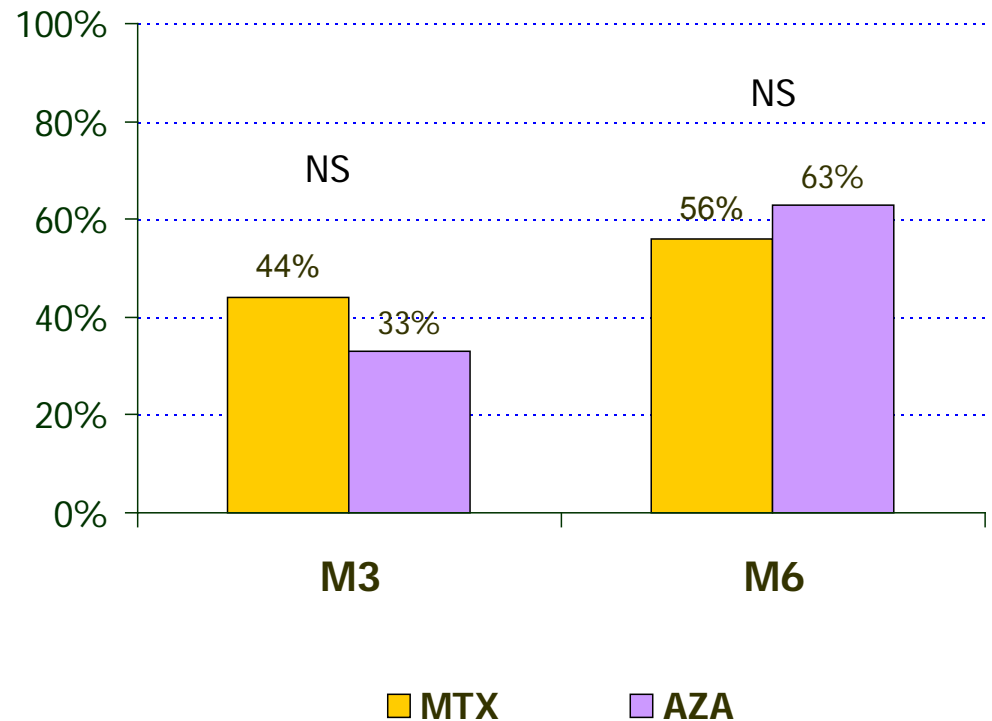
MC chronique active

Prednisone >10mg pendant plus de 4 mois dans l'année

Méthotrexate 25 mg/semaine  
3 mois IV puis 3 mois per os  
vs azathioprine 2mg/kg 6 mois

Critère de jugement

CDAI <150 sans corticoïdes



# 6-mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease

Mate-Jimenez et al, Eur J Gastroenterol Hepatol 2000; 12: 1227

## Essai randomisé, ouvert

38 MC et 34 RCH

Corticodépendants

Méthotrexate oral 15 mg/sem

vs 6-MP 1,5mg/kg/j

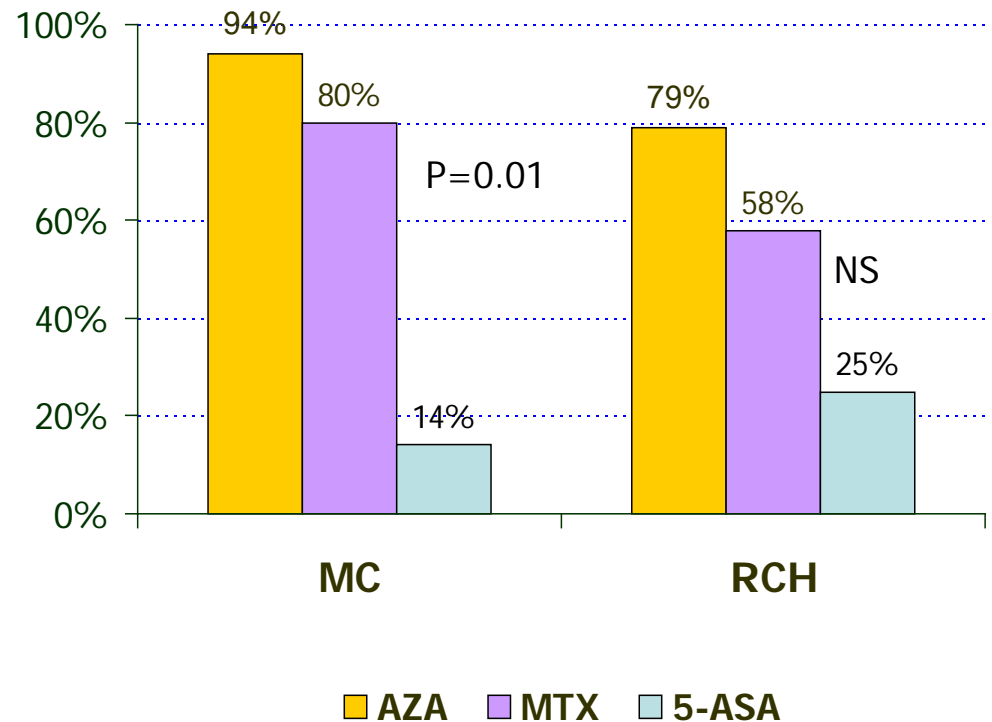
vs 5-ASA 3g/j

30 semaines

Critère de jugement

CDAI < 150 ou Mayo score < 7

sans corticoïdes



# Methotrexate in Crohn's disease: long-term efficacy and toxicity

Lémann M et al, *Am J Gastroenterol* 2000;95:1730-4.

## Série rétrospective

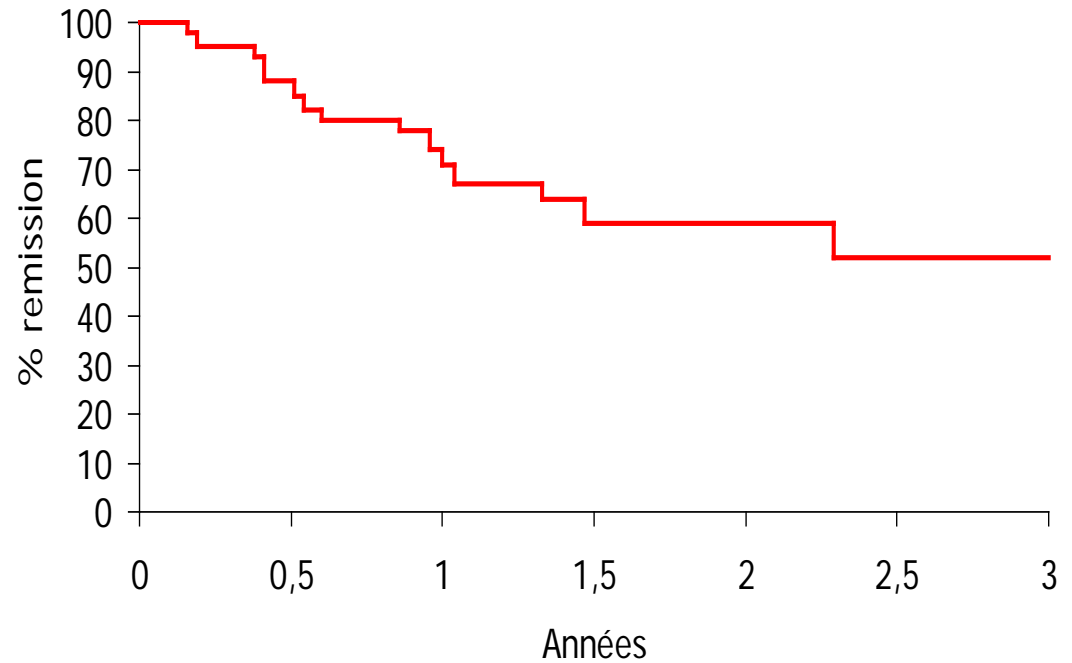
41 patients

MC en rémission > 6 mois  
avec MTX

Méthotrexate

15-25 mg/semaine  
oral ou parentéral

Suivi: 7-59 mois



# Méthotrexate

## Et les fistules ?

### Deux séries

- *Mahadevan et al, APT 2003;18:1003-8*  
16 patients  
MTX 25 mg IM, puis diminué  
**56%** de réponse
- *Soon et al, Eur J Gastroenterol Hepatol 2004;16:921-6*  
18 patients  
MTX 5-30 mg IM puis oral  
**44%** de réponse

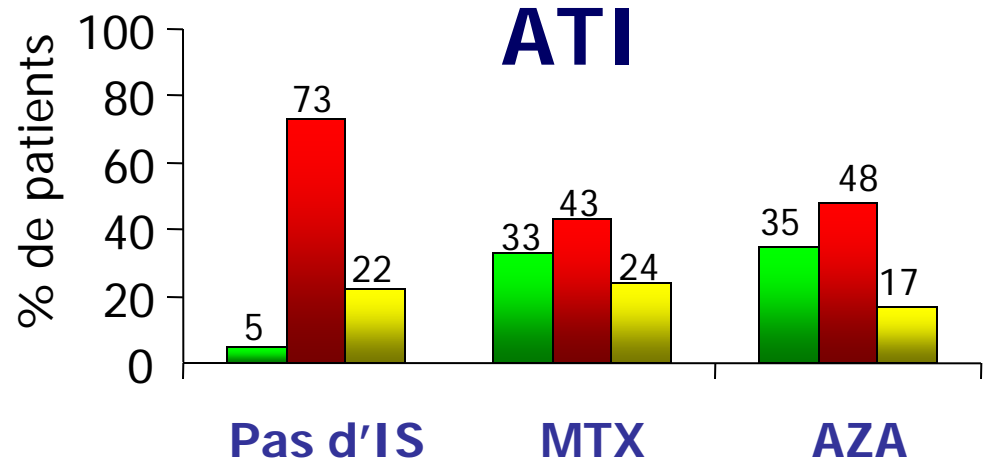
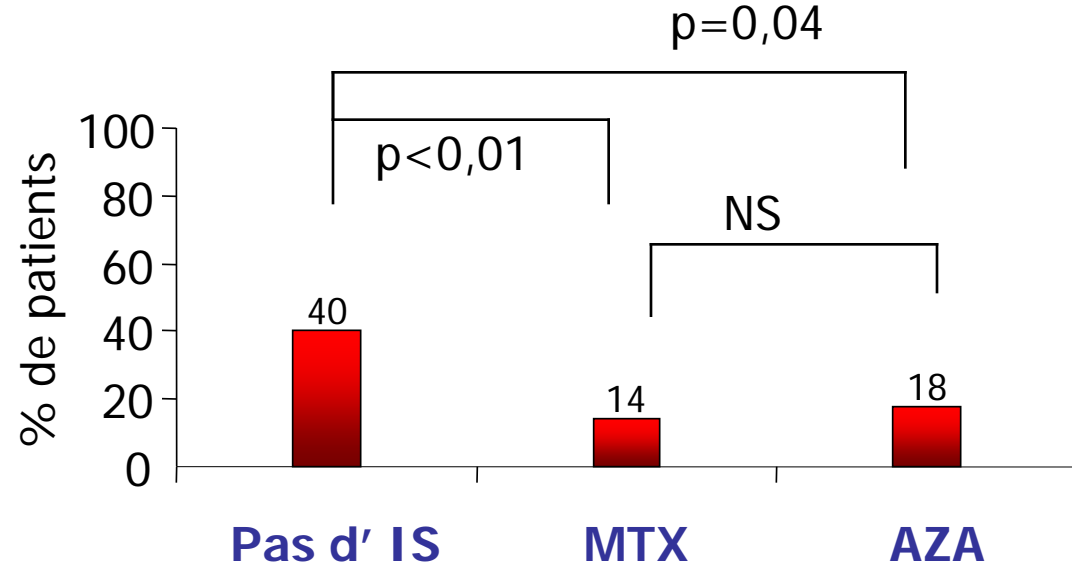
# Infliximab et MTX

**N = 174 pts**

MTX n=50  
AZA n=65  
Pas d'IS n=34

■ **ATI -**  
■ **ATI +**  
■ **ATI ?**

## Réactions aux perfusions



# Méthotrexate

- Méthotrexate<sup>®</sup>, Ledertrexate<sup>®</sup>  
ou Méthotrexate<sup>®</sup>, Novatrex<sup>®</sup> (IM, SC) 25 mg  
(oral) 2,5 mg
- Posologie initiale 25 mg/semaine  
voie IM ou **SC**  
≥ 3 mois
- Posologie d'entretien 15-25 mg/semaine ?  
voie IM/SC ou orale ?
- Si intolérance (sauf pneumopathie) réduire posologie  
voie IM (tr. digestifs)

# MTX: effets indésirables

- 1. Effets secondaires mineurs, fréquents (10-40%)**
  - Dyspepsie
  - Fatigue, malaise,
  - Céphalées, vertiges
  - Syndrome "post-injection" (aversion)
- 2. Toxicité sévère et aiguë, rare (<5%)**
  - Cytopénie
  - Pneumopathie d'hypersensibilité
  - Hépatite
  - Stomatite
  - Rashes
- 3. Toxicité hépatique chronique**
  - Stéatose, fibrose, cirrhose (?)
- 4. Abortif et tératogène**
- 5. Infections et lymphomes?**

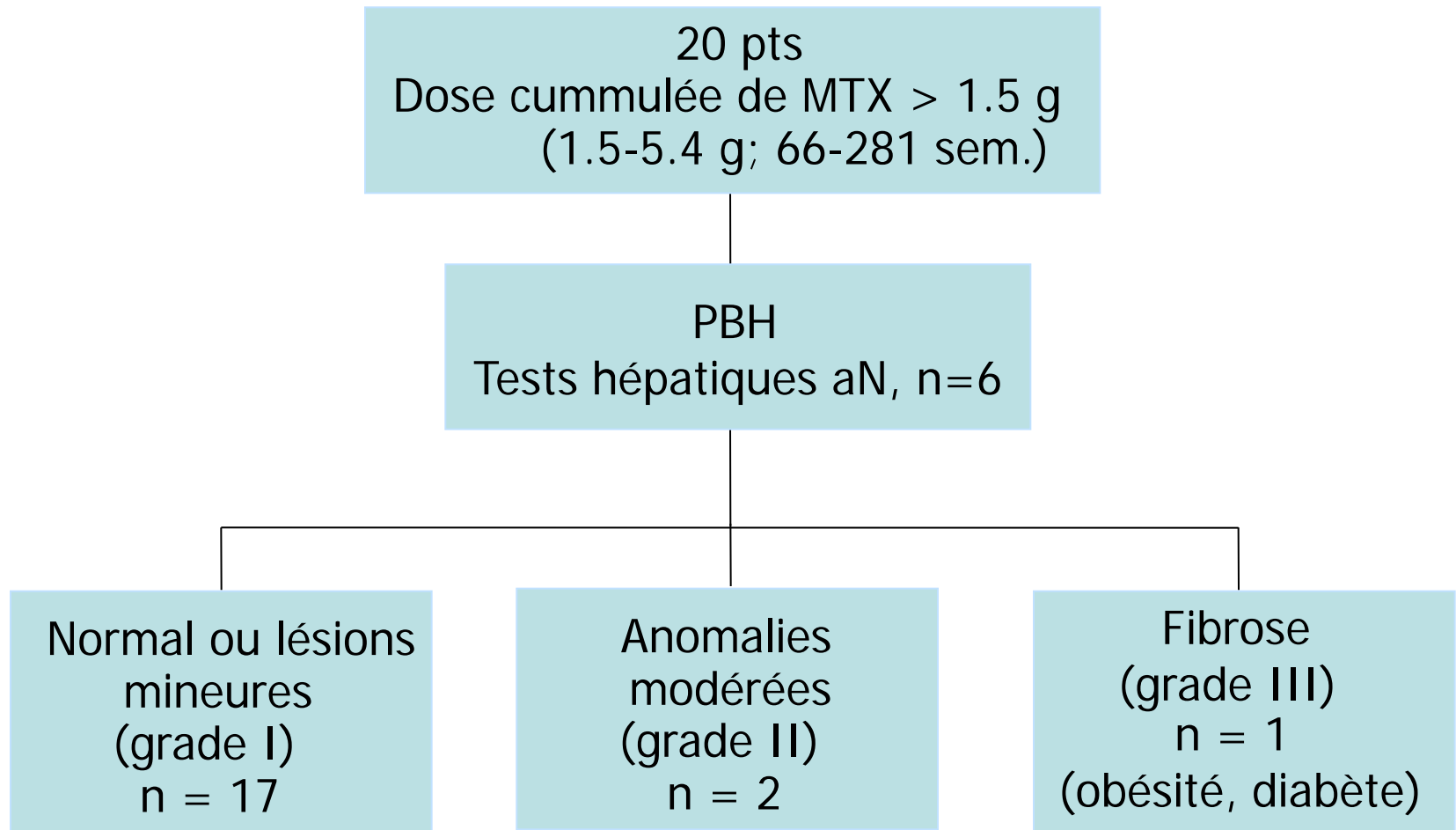




# Méthotrexate et foie

- Toxicité hépatique chronique dans le psoriasis (13% de fibrose sévère, 4% de cirrhose) ou avec les fortes doses dans les hémopathies
- **Rare** dans les MICI

		Fibrose
- Kozarek <i>et al</i>	1/6	gr 1
- Lémann <i>et al</i>	2/11	gr 1 ou 2
- Te <i>et al</i>	3/20	gr 2 ou 3
- Facteurs favorisants
  - Dose **cumulée** (>1.5-2g)
  - Prises fréquentes
  - Hépatopathies fibrosantes  
alcool, obésité, diabète, virus...



Conclusion : surveillance liver biopsy based on cumulative MTX dose not required in IBD, except for patients with other risk factors

# Prescrire le méthotrexate

- **Inform**er
- **V**érifier contre-indications et précautions d'usage
- **S**urveiller
- **A**dapter

# Prescrire le méthotrexate

## 1. Informer



### Le méthotrexate

*Cette fiche rédigée en 2005 par les gastro-entérologues spécialistes du GETAID (Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives) a pour but de mieux faire connaître au patient son traitement et son suivi optimal. Elle est destinée spécialement aux patients atteints d'inflammation intestinale car elle tient compte des modalités spécifiques d'utilisation des médicaments dans ces situations. Elle constitue un complément à la fiche présente dans chaque lot de médicament conformément à la loi.*

### Indication et efficacité

Le méthotrexate (Méthotrexate®, Ledertrexate®, Novatrex®) fait partie des immunosuppresseurs utilisés dans la maladie de Crohn. L'efficacité dans cette maladie est bien démontrée. L'efficacité dans la rectocolite hémorragique est moins bien établie. 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 au Rémicade®...). 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. ....

# Prescrire le méthotrexate

## 2. Avant de débuter...

- **Médicaments associés**

- Antifoliques: **Bactrim**, Sulfasalazine (?)
- Effet sur l'élimination rénale: AINS, ciclosporine, probénécide
- Azathioprine

- **Tests biologiques**

- Hémogramme, tests hépatiques, créatininémie
- Virus B et C, HIV
- (PBH?, fibro-test? Fibro-scan?)

- **Contraception**

# Prescrire le méthotrexate

## 3. En cours de route...

- **Surveillance**

- Hémogramme, tests hépatiques
- Tous les 10-15 jours pendant 1-2 mois
- Puis tous les 1-3 mois
- Pas de PBH à 2g (fibrosan?)

- **Réduire la dose**

- Effets indésirables mineurs
- ALAT < 3N
- Si anomalies chroniques persistantes discuter fibro-scan, fibro-test et PBH

- **Arrêter le traitement**

- Cytopénie
- Cytolyse précoce et/ou > 3N
- Toux et fièvre

# Prescrire le méthotrexate

## 4. Combien de temps !

- **Pas de limite de durée si bien toléré**
  
- **Ce qui fait arrêter**
  - Tolérance
  - Désir de grossesse
  - Perte d'efficacité
  - Souhait du patient  
*cf Azathioprine*

# Méthotrexate: conclusion

## Pour quels patients?

Le méthotrexate

- n'est pas l'immunosuppresseur de 1ère ligne dans les MICI car:
  - moins d'expérience qu'avec l'azathioprine
  - pas d'études dans les formes fistulisantes
  - pas d'efficacité démontrée dans la RCH
  - peu de travaux sur l'efficacité à long terme
  - la tolérance chronique
  - le dosage et la voie d'administration optimale
  - la grossesse
- doit être envisagé en 2<sup>ème</sup> ligne dans les formes chroniques actives





FMC  
HGE