

## Maladies rhumatismales chroniques

# Toxicité aiguë du méthotrexate lors d'un traitement à faible dose

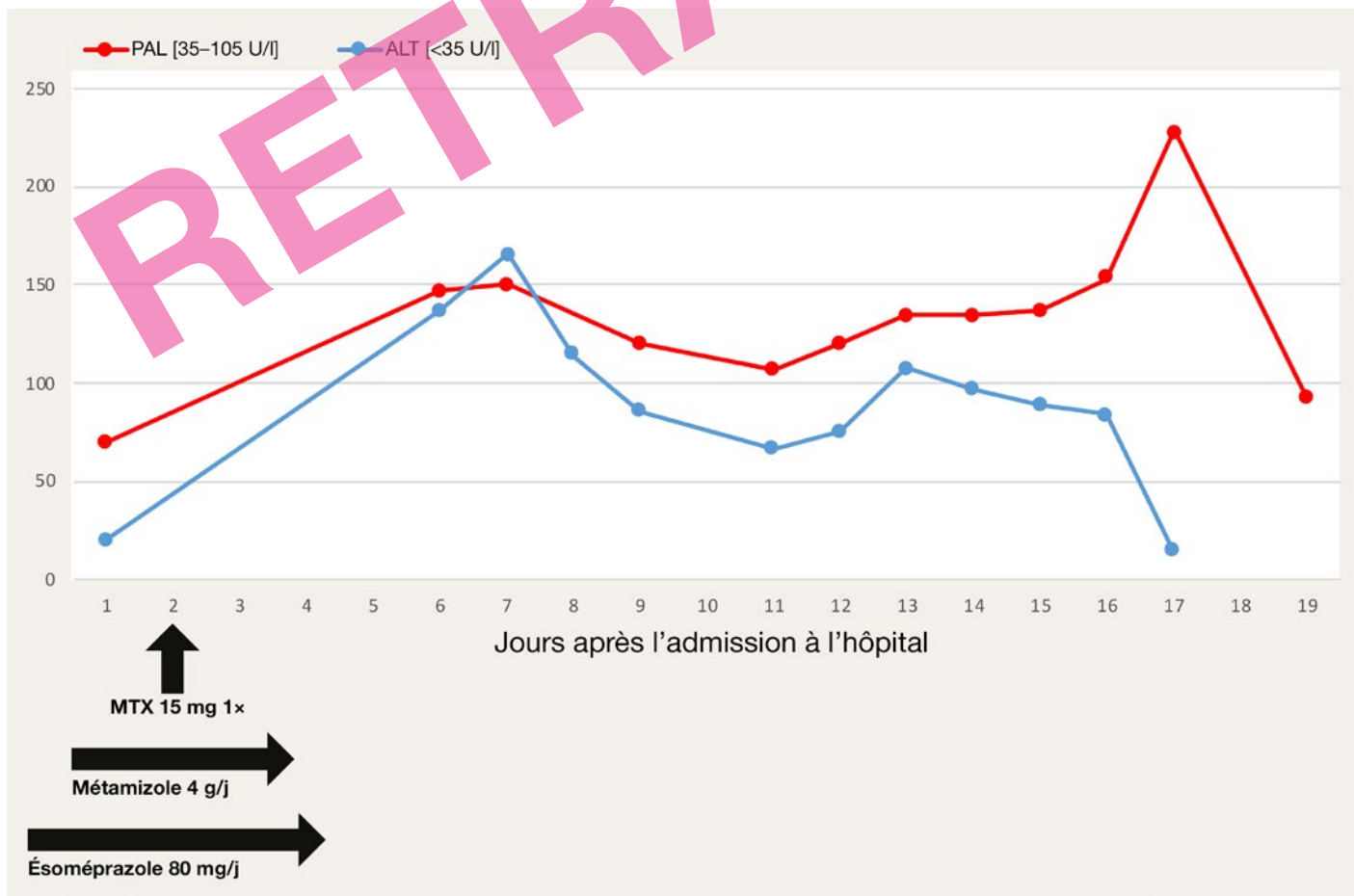
Dr méd. Seth Duwor<sup>a</sup>, Theodora Sowah<sup>b</sup>, MSc<sup>a</sup> Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsspital Zürich, Universität Zürich, Zürich; <sup>b</sup> Abteilung für Biomedizinische Wissenschaften, Universität Nottingham, Nottingham, England, UK**Médicament:** Metoject® (méthotrexate)**Conséquences de l'EIM:** Hospitalisation prolongée**Évolution:** Rémission complète sans séquelles**Évaluation de la causalité:** Probable

## Le cas clinique

Une femme de 71 ans s'est présentée aux urgences avec de fortes douleurs pubiennes gauches liées aux mouvements, qui avaient débuté de manière aiguë. Après le diagnostic d'une fracture de l'anneau pelvien, elle a été hospitalisée pour un traitement conservateur. Le diagnostic principal de la patiente était une

arthrite érosive idiopathique systémique chronique, qui était traitée par méthotrexate (MTX; 15 mg/s), hydroxychloroquine (200 mg/j) et prednisone (7,5 mg/j). Au moment de l'hospitalisation, elle n'avait pas de maladie(s) hématologique(s) et/ou oncologique(s) connue(s).

Elle a reçu un traitement analgésique par métamizole (4000 mg/j), paracétamol



**Figure 1:** Évolution des valeurs hépatiques de la patiente. Les valeurs normales sont indiquées entre crochets. PAL: phosphatase alcaline; ALT: alanine aminotransférase; MTX: méthotrexate.

(2000 mg/j) et oxycodone/naloxone (30/15 mg/j). L'analgésie a été complétée par de l'oxycodone (5 mg) à la demande. Hormis de l'acide acétylsalicylique qu'elle avait pris en raison de son artériopathie périphérique oblitérante et qui a été arrêté le jour de son admission à l'hôpital, elle a continué à prendre tous les médicaments qu'elle prenait auparavant (tab. 1).

Deux jours après son admission, la patiente a reçu comme prévu du MTX (15 mg 1×). Le jour précédant et suivant l'administration du MTX, elle a reçu de l'acide folique (5 mg). En dehors d'une légère anémie normo-

cytaire normochrome préexistante avec un taux d'hémoglobine compris entre 106 et 87 g/l, ses résultats de laboratoire avant son admission à l'hôpital indiquaient un nombre normal de leucocytes et de thrombocytes. Le contrôle de laboratoire effectué le lendemain de l'administration du MTX a révélé une pancytopenie et des paramètres hépatiques élevés. Ces anomalies ont persisté et se sont aggravées au cours des jours suivants, comme le montre l'évolution des paramètres hépatiques et des valeurs de l'hémogramme présentée respectivement dans les figures 1 et 2. Parallèlement à

la pancytopenie, une augmentation supplémentaire des paramètres hépatiques a été observée. Hormis une température corporelle subfébrile et une aggravation d'ulcères buccaux préexistants, les examens cliniques ultérieurs étaient sans particularité. Suite au prélèvement d'échantillons de sang, d'urine, de selles et de tissus buccaux pour des analyses microbiologiques, aucune cause pathogène n'a été identifiée. Par la suite, au huitième jour suivant l'admission, un traitement antiviral empirique par valaciclovir (1000 mg 2×/j) a été instauré. Trois unités de concentré érythrocytaire



**Figure 2:** Évolution des valeurs dans le sang total de la patiente: hémoglobine, thrombocytes et leucocytes. Les valeurs normales sont indiquées entre crochets. MTX: méthotrexate.

Tableau 1: Liste des médicaments de la patiente pendant son hospitalisation

| Nom commercial (principe actif)                        | Forme galénique                 | Dosage         | Intervalle d'administration                                               |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Acidum folicum Streuli® (acide folique) 5 mg           | Comprimé                        | 5 mg           | 1-0-0-0 (administré 1 jour avant et 1 jour après l'administration de MTX) |
| Aspirine® Cardio 100 (acide acétylsalicylique)         | Comprimé                        | 100 mg         | 1-0-0-0 (interrompu au moment de l'hospitalisation)                       |
| Atorvastatin Pfizer® (atorvastatine)                   | Comprimé pelliculé              | 40 mg          | 0-0-1-0                                                                   |
| Betnesol® (bétaméthasone)                              | Comprimé                        | 0,5 mg         | 1-1-1-0                                                                   |
| Calciumfolinat HEXAL® (folinate de calcium)            | Solution pour perfusion         | 7,5 mg/0,75 ml | 1-1-1-1 (durant 3 jours) (nouvellement introduit)                         |
| Ciprallex® (escitalopram) 10 mg                        | Comprimé pelliculé              | 10 mg          | 1-0-0-0                                                                   |
| Collunoso®-N Spray buccal* (chlorhexidine, lidocaïne)  | Spray                           | 2 mg/ml        | 1-1-1-0 (nouvellement introduit)                                          |
| Concor® 2,5 (bisoprolol)                               | Comprimé pelliculé              | 2,5 mg         | 0,5-0-1-0                                                                 |
| Curasept® ADS 220 Bain de bouche 0,20% (chlorhexidine) | Solution pour bain de bouche    | 0,2%           | 1-1-1-1 (nouvellement introduit)                                          |
| DAFALGAN® (paracétamol)                                | Comprimé pelliculé              | 500 mg         | 1-1-1-1                                                                   |
| Daxas® 500 µg (roflumilast)                            | Comprimé pelliculé              | 500 µg         | 0,5-0-0-0                                                                 |
| Esomeprazol Axapharm (ésoméprazole)                    | Comprimé pelliculé              | 40 mg          | 1-0-0-0                                                                   |
| Euthyrox® (lévothyroxine)                              | Comprimé                        | 0,05 mg        | 1-0-0-0 (tous les 2 jours)                                                |
| Fragmin® (daltéparine)                                 | Solution injectable             | 5000 UI        | 0-0-1-0 (nouvellement introduit)                                          |
| Fresubin®                                              | Alimentation buvable            | 200 ml         | 1-0-1-0 (nouvellement introduit)                                          |
| Magnesiocard® (magnésium)                              | Sachet                          | 10 mmol        | 0-1-0-0 (nouvellement introduit)                                          |
| Metosject® (méthotrexate)                              | Solution injectable             | 15 mg          | 1-0-0-0 (une fois le 2 <sup>e</sup> jour d'hospitalisation)               |
| MOVICOL® (macrogol)                                    | Sachet                          | 13,125 g       | 0-0-1-0 (nouvellement introduit)                                          |
| Nexium®, MUPS® (ésoméprazole)                          | Comprimé                        | 40 mg          | 1-0-0-0                                                                   |
| Normison® mite (témazépam)                             | Capsule de gélatine             | 10 mg          | 0-0-0-1                                                                   |
| Novalgin® (métamizole)                                 | Comprimé pelliculé              | 500 mg         | 2-2-2-2                                                                   |
| Plaquenil® (hydroxychloroquine)                        | Comprimé pelliculé              | 200 mg         | 1-0-0-0 (traitement préalable)                                            |
| KCL Retard Hausmann (chlorure de potassium)            | Dragée                          | 10 mmol        | 2-2-2-0 (nouvellement introduit)                                          |
| OXYNORM (oxycodone)                                    | Gouttes                         | 5 g            | À la demande (nouvellement introduit)                                     |
| Prednisone Galepharm (prednisone)                      | Comprimé                        | 5 mg           | 1,5-0-0-0 (traitement préalable)                                          |
| Remeron® (mirtazapine)                                 | Comprimé pelliculé              | 30 mg          | 0-0-0-0,5                                                                 |
| Spolto® Respimat® (olodatérol, tiotropium)             | Solution pour inhalation        | 2,5/2,5 µg     | 2-0-0-0                                                                   |
| TARGIN® (oxycodone, naloxone)                          | Comprimé à libération prolongée | 15/7,5 mg      | 1-0-1-0 (nouvellement introduit)                                          |
| Torem® (torasémide)                                    | Comprimé                        | 10 mg          | 1-0-0-0                                                                   |
| Vitamine D3 Streuli® (cholécalficérol)                 | Gouttes                         | 4000 UI/ml     | 0,5-0-0-0 (nouvellement introduit)                                        |

\* n'est plus commercialisé. MTX: méthotrexate

au total lui ont ensuite été transfusées. Des examens complémentaires effectués par les services d'hématologie, de rhumatologie, d'oncologie et de maladies infectieuses n'ont pas permis d'établir une étiologie claire. En raison d'une forte suspicion de pancytopenie et d'hépatite induites par le MTX, un traitement antagoniste par folinate de calcium 7,5 mg 4x/j a été administré pendant trois jours, et une consultation pharmacologique a été demandée. Par la suite, les paramètres de laboratoire se sont significativement améliorés et l'état général de la patiente s'est rétabli.

### Évaluation clinique-pharmacologique

Le MTX est un antimétabolite de l'enzyme dihydrofolate réductase (DHFR) [1, 2]. Le MTX est absorbé dans les cellules par un mécanisme de transport actif. Au niveau intracellulaire, il agit principalement pendant la «phase S» de la division cellulaire en inhibant de manière compétitive la DHFR [3]. Le dihydrofolate est généralement réduit par la DHFR en tétrahydrofolate, nécessaire au transfert des groupes méthyle [1–3]. Le MTX inhibe ainsi la synthèse de l'ADN («acide désoxyribonucléique») / ARN («acide ribonucléique») et leur réparation, ainsi que la prolifération cellulaire. La DHFR a une affinité beaucoup plus grande pour le MTX que pour l'acide folique ou l'acide dihydrofolique [3]. Les tissus en cours de prolifération, tels que les cellules malignes, mais aussi la moelle osseuse, les cellules fœtales, la muqueuse buccale et intestinale, la matrice pileuse et les cellules de la vessie, sont généralement plus sensibles à l'action du MTX [3]. En raison du mécanisme d'action non spécifique du MTX, les cellules saines à division rapide sont donc généralement aussi touchées. De ce fait, de l'acide folinique, un antidote spécifique, est souvent administré après un traitement par MTX à dose élevée. En outre, de l'acide folique est administré 24 heures après la prise de MTX à faible dose une fois par semaine [3].

Au niveau intracellulaire, le MTX est transformé en polyglutamate de MTX. Celui-ci s'y accumule parce qu'il est enfermé et ne peut pas diffuser passivement dans le compartiment extracellulaire [4–6]. Le MTX peut toutefois être transporté hors de la cellule par la glycoprotéine P (P-gp), un transporteur d'efflux de médicaments. La P-gp est une molécule de transport appartenant à la superfamille des transporteurs ABC (transporteurs à cassettes liant l'ATP). Elle est codée par le gène humain *MDR1* (Multidrug Resistance Gen 1) [7, 8]. Environ 10% du MTX sont métabolisés dans le foie [3]. Il n'a pas été démontré que le système du cytochrome P450 (CYP) soit impliqué dans son métabolisme. Le MTX est principalement éliminé sous forme inchangée via les reins par

filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active [4, 5]. En revanche, 5–20% du MTX et 1–5% de son métabolite principal, le 7-hydroxy-méthotrexate (7-OH-MTX), sont excrétés par voie biliaire [3, 4]. La demi-vie terminale du MTX est en moyenne de six à sept heures et présente d'importantes fluctuations interindividuelles (environ 3–17 heures) [3]. Selon l'information suisse sur le médicament (<https://www.swissmedicinfo.ch>) du MTX, l'hématotoxicité (leucocytopénie, anémie et thrombocytopénie) est décrite comme un effet indésirable médicamenteux (EIM) fréquent avec une prévalence d'environ 1–10% et les troubles de la fonction hépatique comme un EIM très fréquent avec une prévalence pouvant atteindre 70%.

La pancytopenie d'origine médicamenteuse est généralement idiosyncrasique, c'est-à-dire indépendante de la dose du principe actif responsable. Il existe cependant des formes dose-dépendantes, comme celles observées chez les patientes et patients recevant des médicaments tels que l'azathioprine, le MTX ou d'autres substances chimiothérapeutiques. En principe, la pancytopenie d'origine médicamenteuse est un diagnostic d'exclusion. Lors du diagnostic différentiel, il convient d'envisager avant tout des causes immunologiques, hématologiques et infectieuses. Les lésions hépatiques d'origine médicamenteuse («drug-induced liver injury» [DILI]) constituent également un diagnostic d'exclusion, étant donné qu'aucun biomarqueur spécifique n'est encore disponible dans la pratique clinique [10]. En fonction du profil lésionnel, les DILI peuvent être classées en trois catégories: hépatocellulaires, cholestatiques et mixtes. Elles sont majoritairement indépendantes de la dose de médicament administrée [9, 10]. Plus rarement, l'hépatotoxicité est dose-dépendante, comme c'est par exemple le cas pour le paracétamol. Les facteurs intrinsèques (lien temporel) et extrinsèques sont également déterminants dans la classification de la causalité des DILI. Sur la base des valeurs documentées d'alanine aminotransférase (ALT) et de phosphatase alcaline (PAL) de la patiente trois jours après l'administration de MTX, une valeur R de 3,3 a été calculée, ce qui indique une lésion hépatique de type mixte [9]. Bien que l'un des critères de diagnostic d'une DILI selon Aithal et al. soit tout juste rempli avec une valeur d'ALT 4,7 fois supérieure à la limite supérieure de la normale, la valeur de PAL était 1,4 fois supérieure à la limite supérieure de la normale [11].

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), comme dans le cas présent l'ésoméprazole, peuvent, à doses élevées, réduire l'élimination du MTX et augmenter sa toxicité. Cette interaction pharmacocinétique est due à la

compétition pour les sites de liaison aux protéines de transport d'anions organiques (OAT) dans les reins [3]. La rubrique «Mises en garde et précautions» de l'information suisse sur le médicament mentionne un risque d'agranulocytose ou de neutropénie provoqué par le métamizole. L'agranulocytose, qui persiste le plus souvent pendant une semaine, est décrite comme une réaction immuno-allergique. En raison de l'hématotoxicité additive, surtout chez les personnes âgées, l'utilisation simultanée de MTX et de métamizole devrait être évitée, et des analgésiques alternatifs devraient être utilisés.

### Résumé

En résumé, du fait de la relation temporelle et des informations contenues dans l'information sur le médicament, dans la littérature spécialisée et dans la base de données de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), et en l'absence d'indications de causes non médicamenteuses, la causalité entre la prise simultanée de MTX, de métamizole et d'ésoméprazole et la survenue de la pancytopenie et de l'atteinte hépatique aiguë a été formellement jugée probable selon les critères de l'OMS et du Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS).

Un jour après la dernière administration de MTX, la patiente présentait une leucopénie de 2,34 G/l, une thrombocytopénie de 46 G/l et des paramètres hépatiques nettement augmentés, avec un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) préservé. Une légère anémie avait déjà été constatée avant l'admission à l'hôpital. Il est probable qu'une myélosuppression induite par le MTX était déjà en cours à ce moment-là. En raison de l'administration de métamizole à dose élevée juste avant l'administration de MTX à faible dose, l'effet indésirable pharmacodynamique hématotoxique préexistant du MTX a potentiellement été renforcé de manière aiguë par celui du métamizole, bien que de l'acide folique ait été administré à titre préventif le jour précédant et le jour suivant l'administration du MTX. L'administration simultanée d'ésoméprazole à dose élevée a encore réduit l'élimination rénale du MTX, augmentant ainsi les EIM hématotoxiques et hépatotoxiques du MTX.

### Conclusions

Le besoin relativement élevé d'analgésiques chez les patientes et patients souffrant de maladies rhumatismales chroniques, qui sont traités par MTX, IPP et diurétiques de l'anse, exige que les cliniciennes et cliniciens tiennent compte des interactions entre médicaments comme cause potentielle d'hématotoxicité et d'hépatotoxicité aiguës après l'administration

de métamizole ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Pour cette catégorie de patientes et patients, il est vivement recommandé d'opter pour d'autres classes d'analgésiques, d'envisager un ajustement de la dose des médicaments concomitants pertinents et de surveiller étroitement les paramètres de laboratoire afin de pouvoir agir à temps contre les EIM.

### Correspondance

Dr. med. Seth Duwor  
Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie  
Universitätsspital Zürich  
Rämistrasse 100  
CH-8091 Zürich  
seth.duwor[at]usz.ch

### Ethics Statement

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

### Conflict of Interest Statement

L'auteure et l'auteur ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

### Author Contributions

Conceptualization: S. D.; Data curation: S. D., T. S.; Formal analysis: S. D.; Investigation: S. D.; Writing – original draft: S. D.; Writing – review & editing: S. D., T. S.; Final approval of the version to be published: S. D., T. S.

### Références

- 1 Genestier L, Paillot R, Fournel S, Ferraro C, Miossec P, Revillard JP. Immunosuppressive properties of methotrexate: apoptosis and clonal deletion of activated peripheral T cells. *J Clin Invest*. 1998;102(2):322–8.
- 2 Chan ES, Cronstein BN. Methotrexate – how does it really work? *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(3):175–8.
- 3 Fondation Refdata. Information suisse sur le médicament [Internet]. Zoug: AIPS - Recherche individuelle. c2024 [cited 2023 Sept 4]. Available from: <https://www.swissmedicinfo.ch>.
- 4 Merative US [Internet]. Michigan: Merative Micromedex®. c2024 [cited 2023 Sept 4]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com>.
- 5 Wolters Kluwer [Internet]. Alphen aan den Rijn: UpToDate: Industry-leading clinical decision support. c2024 [cited 2023 Sept 4]. Available from: <https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/upToDate>.
- 6 Chabner BA, Allegra CJ, Curt GA, Clendeninn NJ, Baran J, Koizumi S, et al. Polyglutamation of methotrexate. Is methotrexate a prodrug? *J Clin Invest*. 1985;76(3):907–12.

7 García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Macías-Díaz S, Etchegaray-Morales I, Méndez-Martínez S, Soto-Santillán P, et al. Clinical relevance of P-glycoprotein activity on peripheral blood mononuclear cells and polymorphonuclear neutrophils to methotrexate in systemic lupus erythematosus patients. *Clin Rheumatol*. 2017;36(10):2267–72.

8 De Graaf D, Sharma RC, Mechetner EB, Schimke RT, Roninson IB. P-glycoprotein confers methotrexate resistance in 3T6 cells with deficient carrier-mediated methotrexate uptake. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(3):1238–42.

9 National Library of Medicine [Internet]. Bethesda: LiverTox – Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. c2024 [cited 2023 Sept 4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852>.

10 Weiler S, Merz M, Kullak-Ublick GA. Drug-induced liver injury: the dawn of biomarkers? *F1000Prime Rep*. 2015;7:34.

11 Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(6):806–15.



**Dr méd. Seth Duwor**

Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsspital Zürich, Universität Zürich, Zürich