

La Lettre d'ICAR

Conseil Scientifique

Yvon Berland, Gilbert Deray, Maurice Laville

Coordinateurs

Philippe Brunet, Jean-Pierre Fauvel, Vincent Launay-Vacher

Intoxication sévère par le méthotrexate chez un patient hémodialysé traité pour une polyarthrite rhumatoïde¹.

Le méthotrexate est un produit largement utilisé dans le traitement des maladies néoplasiques. C'est un antagoniste de l'acide folique qui inhibe la dihydrofolate réductase responsable de la synthèse des bases puriques et pyrimidiques². Le méthotrexate est également utilisé à de faibles doses dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère³ lorsque les thérapeutiques de première intention échouent. Nous rapportons une observation d'intoxication sévère par le méthotrexate administré à faible dose dans le traitement d'une polyarthrite rhumatoïde.

La patiente est une femme de 60 ans, hypertendue et hémodialysée depuis plusieurs années pour une insuffisance rénale terminale due à une néphropathie diabétique. Celle-ci présente une polyarthrite rhumatoïde résistante aux corticoïdes. Un traitement par méthotrexate est alors débuté à la posologie de 5 mg par semaine, per os.

Quatre jours après la seconde administration de méthotrexate, soit une dose totale administrée de 10 mg de méthotrexate, la patiente présente une pancytopenie et des troubles digestifs importants à type de diarrhées. L'hémoglobine chute à 6,9 g/dl, les plaquettes à 25000/mm³ et les globules blancs à 1300/mm³. Les polynucléaires neutrophiles sont à 66/mm³. L'ensemble de ces symptômes est caractéristique d'une intoxication par le méthotrexate^{4,5}. Le traitement est arrêté et une perfusion de folinate de calcium, antidote du méthotrexate, est mise en place. Le programme d'hémodialyse n'est pas modifiée et les séances sont réalisées au rythme de 3 fois par semaine sur une membrane à haute perméabilité, sans colonne de charbon. Du fait de la sévérité de la pancytopenie, la patiente est placée dans une chambre stérile pendant une semaine. La patiente ne présentera ni fièvre ni infection et récupèrera complètement après 3 semaines.

Le méthotrexate est très majoritairement éliminé par voie rénale⁶. Soixante à cent pour cent de la dose administrée est retrouvée sous forme inchangée active dans les urines. Chez les patients traités par le méthotrexate dans l'indication d'une polyarthrite rhumatoïde et ayant une fonction rénale normale, les doses initiales usuelles varient de 5 à 7,5 mg par semaine. Ces posologies peuvent ensuite être progressivement augmentées, par paliers de 2 à 5 mg, sans dépasser la dose maximale de 15 mg par semaine. Bien que le méthotrexate soit susceptible de

s'accumuler rapidement chez les patients ayant une altération de leur fonction rénale, aucune recommandation d'adaptation de la posologie n'est disponible pour le traitement à faibles doses de la polyarthrite rhumatoïde.

Cette observation montre que même des doses dites faibles de méthotrexate doivent être réduites chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale. Bien que la pharmacocinétique du médicament n'ait pas été étudiée à ces posologies chez ce type de patient, il est important que des recommandations, basées sur des observations cliniques, soit formulées. Dans une autre observation personnelle non publiée, le méthotrexate a été administré à la posologie de 2,5 mg par semaine pendant 3 semaines. Le patient ne présentait aucun signe de toxicité et en particulier, ni troubles digestifs, ni anomalies hématologiques.

Nous suggérons donc que la posologie initiale de méthotrexate chez les patients ayant une insuffisance rénale et une polyarthrite rhumatoïde soit réduite à 2,5 mg par semaine. Toute augmentation de la dose ne pourra être réalisée qu'en fonction des taux plasmatiques de médicament et de la tolérance clinique et biologique. Chez les patients présentant une intoxication par le méthotrexate, l'hémodialyse sur une membrane à haute perméabilité, avec ou sans colonne de charbon est probablement efficace sur l'épuration du médicament. En effet, la clairance d'hémodialyse du méthotrexate a été précédemment mesurée à 92 ± 10 ml/min⁷.

Le 19 octobre 2000

1) Boulanger H et al. - Severe methotrexate intoxication in an hemodialysis patient treated for rheumatoid arthritis. - (soumis pour publication)

2) Jackson RC and Grindey GB, « Folate antagonists as therapeutic agents », Sirotnak FM et al. (eds), Academic Press 1984 : 289-315

3) El Miedany YM et al., J Rheumatol 1998 ; 25(11) : 2083-7

4) Atherton LD et al., Gastroenterology 1984 ; 86 : 1583-5

5) Doolittle GC et al., Arch Intern Med 1989 ; 149 : 1430-1

6) Bleyer WA et al., Cancer 1978 ; 41 : 36-51

7) Wall SM et al., Am J Kidney Dis 1996 ; 28(6) : 846-54