



## Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'affection hématologique ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis d'experts

### Existe-t-il un risque de perturbations de l'hémogramme lors d'un traitement par méthotrexate ?

Du fait de son mécanisme d'action, la toxicité hématologique du MTX est bien connue. Le principal mode d'action du méthotrexate est d'être un inhibiteur compétitif de l'enzyme dihydrofolate-réductase. Cette enzyme permet de réduire l'acide dihydrofolique en différents acides tétrahydrofoliques. Cette étape est nécessaire à la synthèse de l'ADN. Le méthotrexate inhibant ainsi la synthèse de l'ADN entraîne l'inhibition de la prolifération cellulaire. Ainsi s'explique une partie de ses effets secondaires, particulièrement hématologiques.

#### ● Cytopénies

La toxicité hématologique peut se manifester par une anémie le plus souvent macrocytaire, une neutropénie, une thrombopénie ou une pancytopenie.

La fréquence des cytopénies modérées est difficile à estimer et a été peu évaluée. Ainsi, l'existence d'une cytopénie modérée touchant une des lignées est rapportée avec une fréquence de 3 % à 5 %<sup>[1]</sup>, la prévalence des pancytopenies quant à elle est très faible, estimée à moins de 1 %<sup>[2-5]</sup>. Cette incidence témoigne de la rareté d'une telle complication mais possiblement aussi d'une sous-notification des formes mineures. La survenue des formes graves et des agranulocytoses est quant à elle exceptionnelle.

Ainsi, une surveillance régulière de la numération s'avère indispensable sous ce traitement. Le Résumé des Caractéristiques du Produit stipule que la surveillance de la numération doit être effectuée tous les 15 jours pendant les 3 premiers mois puis mensuelle. Cette surveillance doit être poursuivie pendant toute la durée du traitement par MTX, les cas de cytopénies pouvant survenir tardivement<sup>[6]</sup>.

#### ● Macrocytose

La prévalence de la macrocytose, définie par un VGM > 98 fl, au cours du traitement par MTX a rarement été évaluée. Sur les données d'une étude ayant inclus 165 patients, on retrouve une prévalence de macrocytose d'environ 10 à 15 % chez les patients sous MTX au long cours, alors que seuls 2 % d'entre eux avaient une macrocytose avant l'initiation du traitement<sup>[7]</sup>. Ce chiffre est stable au cours du temps. Cette macrocytose semble s'installer progressivement sur les 6 à 12 premiers mois de traitement, et reste, elle aussi, stable au cours du temps, avec un VGM médian autour de 92 fl, n'excédant généralement pas 106 fl. Enfin, la survenue de la macrocytose ne semble pas liée aux taux d'acide folique, ni à la survenue de cytopénies.

### Existe-t-il des facteurs prédisposant aux cytopénies sous méthotrexate ? Peut-on prévenir ce risque ?

Parmi les facteurs pouvant favoriser la survenue d'insuffisance médullaire sous faibles doses de MTX, les co-médications sont fréquemment mises en cause et nécessitent d'être recherchées avant la prescription du MTX et doivent faire l'objet d'une vigilance sous traitement<sup>[8-11]</sup> :

- Une association à d'autres médicaments ayant un effet anti-folique, comme c'est le cas du cotrimoxazole, de la sulfasalazine et de certains antiépileptiques
- Une association à d'autres médicaments entraînant une diminution de l'élimination rénale du MTX comme c'est le cas des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de l'aspirine à dose antalgique et des anti-malariques de synthèse
- Enfin plusieurs cas de pancytopénies ont été décrits chez des patients prenant de la pénicilline.

Ainsi, le RCP stipule que le MTX est contre-indiqué en association avec :

- Le triméthoprime : augmentation de la toxicité hématologique du MTX (diminution de son excrétion rénale ainsi qu'inhibition de la dihydrofolate réductase)
- L'acide acétylsalicylique utilisé à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires (AINS), pour du MTX utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine (majoration de la toxicité notamment hématologique du MTX [diminution de la clairance rénale du MTX par les anti-inflammatoires]).

**Aussi, il convient d'être extrêmement vigilant et de contre-indiquer l'association du MTX et du cotrimoxazole (Bactrim®).** Pour autant, les AINS sont fréquemment utilisés chez les patients atteints de rhumatismes inflammatoires, le plus souvent sans problème de tolérance majeure. Il conviendra d'être vigilant en cas de prise inhabituelle ou au contraire prolongée, de s'assurer de l'absence d'insuffisance rénale pré-existante (estimation du débit de filtration glomérulaire et pas uniquement le dosage de la créatininémie).

Enfin, certains antibiotiques n'ayant pas d'effet anti-folique propres peuvent interagir avec le méthotrexate, principalement par une diminution de sa clairance rénale, c'est le cas des pénicillines, des sulfamides antibactériens, et de la ciprofloxacine. Mais la rareté de la survenue d'une interaction médicamenteuse ne doit pas conduire à la contre-indication de ces traitements.

Outre les facteurs de risques liés à ces associations médicamenteuses, on retiendra aussi comme prédisposant à ce risque :

- L'âge avancé (>70 ans)
- Une insuffisance rénale préexistante. Il est d'ailleurs clairement établi que la prescription de MTX même à faible dose chez un patient dialysé est associée à un risque élevé de pancytopénie et même de cas d'agranulocytoses fatales<sup>[12]</sup>
- Une carence en folates préexistante
- Une dénutrition avec hypoalbuminémie (la fraction libre sérique du méthotrexate étant plus élevée)

- Une mutation du gène codant pour la MTHFR (méthylène-tétrahydrofolate réductase). Cette anomalie rare ne fait pas l'objet d'une recherche systématique, mais pourra être recherchée en cas de cytopénie si aucune des causes mentionnées ci-dessous n'a été retrouvée<sup>[13]</sup>.

Enfin, la macrocytose a été suggérée comme étant un marqueur de survenue de toxicité sous MTX<sup>[14]</sup>. Cette hypothèse a été remise en question par de nombreux travaux ne montrant pas d'association entre le risque de cytopénie et le volume globulaire moyen. Il convient cependant d'explorer une macrocytose si celle-ci préexiste au traitement par MTX, et en particulier s'assurer de l'absence de carence en folates préexistante<sup>[15]</sup>.

Ainsi, la prévention du risque de cytopénies comportera :

- La recherche des différents facteurs de risque (en particulier âge >70 ans, altération de la fonction rénale, dénutrition)
- la vérification de l'absence de Bactrim®
- La surveillance biologique du traitement
- La vérification de la compréhension des modalités de prise, en particulier de la prise hebdomadaire
- La supplémentation associée en acide folique/folinique.

Il est à noter que les erreurs de modalités de prise sont suffisamment graves, et pas si rares, pour avoir fait l'objet d'une lettre de l'AFSSAPS aux professionnels de santé en juillet 2011 afin de leur demander d'indiquer la dose de méthotrexate en mg/semaine (et non en comprimés) et le jour de la semaine où doit être pris le médicament afin d'éviter toute erreur.

Enfin, si la supplémentation en acide folique, a été démontrée comme efficace sur la prévention du risque de cytolyse hépatique, de troubles gastro-intestinaux, elle n'a pas démontré son efficacité sur la diminution du risque de cytopénies. Ceci est principalement lié au fait que cet événement est beaucoup plus rare et qu'aucune étude, y compris méta-analyse, n'avait une puissance suffisante pour le démontrer<sup>[2]</sup>.

### Quels signes d'alertes doivent faire pratiquer en urgence un hémogramme sous méthotrexate ?

Dans les circonstances suivantes, un hémogramme doit être prescrit :

- L'apparition d'une mucite ou d'ulcérations buccales doit faire évoquer une toxicité du MTX et rechercher une pancytopénie.
- L'apparition d'une fièvre ou de signes d'infection doit faire évoquer une neutropénie.
- L'apparition d'un purpura, d'un saignement des gencives, d'un hématome en dehors de tout traumatisme doit faire évoquer la possibilité d'une thrombopénie.
- L'apparition d'un essoufflement, d'une fatigue inhabituelle, une pâleur conjonctivale, doit faire évoquer une anémie.

## Que faire en cas de perturbations de l'hémogramme sous méthotrexate ?

### ● En cas de cytopénie

En premier lieu, si les cytopénies sont profondes (neutrophiles  $<1000/\text{mm}^3$  ; plaquettes  $<50000/\text{mm}^3$  ; hémoglobine  $<8 \text{ g/l}$ ) ou si le MTX est suspecté, il convient d'interrompre le traitement durant les explorations de ces anomalies.

Concernant le diagnostic étiologique de cette/ces cytopénie(s), cet effet secondaire étant rare, **la démarche suivante s'appliquera :**

- S'assurer qu'il n'y a pas eu d'erreur de dose ou de prise, en particulier prise quotidienne, erreur entre comprimés à 10 et 2,5 mg
- S'assurer de la prise de la supplémentation en folates
- S'assurer qu'il n'y a pas eu d'introduction d'un nouveau traitement ayant une interaction connue avec le méthotrexate, en particulier Bactrim®, pénicilline et AINS
- S'assurer de l'absence de dégradation récente de la fonction rénale, quelle qu'en soit l'origine.

Si aucune de ces causes n'est retrouvée, il conviendra de rechercher une autre cause de cytopénie :

- S'assurer qu'il n'y a pas eu d'introduction d'un nouveau traitement connu pour donner des agranulocytoses ou des cytopénies
- Rechercher une infection (virale [EBV, CMV, Parvovirus B19, VIH] ou autre) susceptible d'induire des cytopénies
- En l'absence de cause évidente, un examen médullaire pourra être effectué, au besoin, après concertation avec un hématologue. En particulier, la baisse des 3 lignées médullaires en l'absence de cause évidente doit faire éliminer un syndrome d'activation macrophagique.

Un traitement par facteur de croissance sera à envisager en concertation avec un hématologue en cas de fièvre associée à une neutropénie ou un taux de neutrophiles  $< 500 \text{ mm}^3$ .

### ● En cas de macrocytose

Aucune recommandation n'existe à l'heure actuelle sur la conduite à tenir en cas de macrocytose isolée (c'est à dire sans anémie), et les données de la littérature sont extrêmement pauvres à ce sujet.

En cas de macrocytose, il conviendra de vérifier qu'il n'existe pas une autre cause fréquente. On s'assurera de l'absence de :

- Carence en vitamines par un dosage des B12, folates
- Hypothyroïdie par un dosage de la TSH
- Insuffisance rénale par une évaluation du débit de filtration glomérulaire.

Si aucune de ces causes n'est retrouvée, **on peut cependant distinguer 2 situations :**

- Une macrocytose isolée, modérée ( $\text{VGM} \leq 105 \text{ fl}$ ) et stable, qui ne nécessite pas d'explorations complémentaires, en l'absence de signes d'appel
- Les autres cas qui nécessitent d'être explorés à la recherche de myélodysplasies, c'est à dire en cas de cytopénies associées, de VGM plus élevé, d'augmentation récente du VGM à distance de l'introduction du MTX (après 6 à 12 mois de traitement).

### Que faire en cas de neutropénie isolée ?

Dans le cas d'une neutropénie isolée, la problématique est un peu plus complexe, par l'existence de causes spécifiques.

Si, dans la majorité des cas, la neutropénie est liée à une prise médicamenteuse, le MTX n'en est pas la cause la plus fréquente<sup>[10,16]</sup>. Il faudra être vigilant vis-à-vis des autres traitements reçus pour le rhumatisme inflammatoire, en particulier, la salazopyrine, certains anti-inflammatoires et le tocilizumab. Le rituximab peut lui aussi induire des neutropénies, celles-ci ont la caractéristique d'être souvent retardées, survenant plusieurs semaines ou mois après l'injection. Une autre étiologie fréquente étant une étiologie infectieuse (VIH, EBV, CMV, Parvovirus B19).

En l'absence de cause médicamenteuse ou infectieuse et en cas de neutropénie chronique, il faut évoquer en premier lieu un trouble de la maturation des polynucléaires en particulier en cas d'origine ethnique compatible (neutropénie ethnique).

Enfin, deux causes rares mais plus spécifiques peuvent être évoquées en l'absence d'autres causes, les neutropénies d'origine auto-immune et la neutropénie associée à une prolifération LGL (grands lymphocytes granuleux), ou syndrome de Felty<sup>[17]</sup>. Dans ce dernier cas, il existe fréquemment une splénomégalie et lymphocytose. Il faut dans ce cas réaliser un phénotypage lymphocytaire des lymphocytes circulants, celui-ci identifiera la population lymphocytaire leucémique T (CD3+/TCRαβ+/CD8+/CD57+) ou plus rarement NK (CD3-/TCRαβ-/CD4-/CD8-/CD16+/CD56+). Ces deux dernières circonstances n'étant pas une contre-indication au MTX. En effet, le MTX est le traitement de première intention des proliférations à LGL.

Quoiqu'il en soit, en cas de neutropénie profonde (<500mm<sup>3</sup>) et/ou fébrile, une hospitalisation pour une prise en charge diagnostique (bilan étiologique) et thérapeutique (facteurs de croissance type G-CSF +/- antibiothérapie si fièvre) est nécessaire.

Enfin, la survenue d'une agranulocytose (neutropénie <500/mm<sup>3</sup>) ou d'une pancytopénie profonde liée au méthotrexate, contre-indique définitivement la reprise de ce traitement.

### Références

1. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis.* 200;68:1100-4.
2. Shea B, Swinden MV, Ghogomu ET et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2014;41:1049-60.
3. Gutierrez-Urena S, Molina JF, Garcia CO et al. Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996;39:272-6.
4. Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA et al. Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 1985;312:818-22.
5. Kuitunen T, Malmstrom J, Palva E, Pettersson T. Pancytopenia induced by low-dose methotrexate. A study of the cases reported to the Finnish Adverse Drug Reaction Register From 1991 to 1999. *Scand J Rheumatol.* 2005;34:238-41.

6. Lim AY, Gaffney K, Scott DG. Methotrexate-induced pancytopenia: serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:1051-5.
7. White DH, Chapman PT, O'Donnell JL et al. Lack of association between elevated mean red cell volume and haematological toxicity in patients receiving long-term methotrexate for rheumatoid arthritis. *Intern Med J*. 2010;40:561-5.
8. Sathi N, Dawson J. Methotrexate-induced pancytopenia associated with co-prescription of penicillin and trimethoprim. *Clin Rheumatol*. 2007;26:134-5.
9. Bourré-Tessier J, Haraoui B. Methotrexate drug interactions in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol*. 2010;37:1416-21.
10. Sathi N, Ackah J, Dawson J. Methotrexate induced neutropenia associated with coprescription of penicillins: serious and under-reported? *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:361-2; author reply 363-4.
11. Bannwarth B, Péhourcq F, Schaeffer T, Dehais J. Clinical pharmacokinetics of low-dose pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacokinet*. 1996;30:194-210.
12. Liu WC, Chen HC, Chen JS. Clinical dilemma over low-dose methotrexate therapy in dialysis patients: a case report and review of literature. *Iran J Kidney Dis*. 2014;8:81-4.
13. Serraj K, Federici L, Maloisiel F et al. [Pancytopenia related to low-dose methotrexate: study of five cases and review of the literature]. *Rev Med Interne*. 2007;28:584-8.
14. Weinblatt ME, Fraser P. Elevated mean corpuscular volume as a predictor of hematologic toxicity due to methotrexate therapy. *Arthritis Rheum*. 1989;32:1592-6.
15. Andersen LS, Hansen EL, Knudsen JB et al. Prospectively measured red cell folate levels in methotrexate treated patients with rheumatoid arthritis: relation to withdrawal and side effects. *J Rheumatol*. 1997;24:830-7.
16. Lazaro E, Morel J. Management of neutropenia in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2015;82:235-9.
17. Burks EJ, Loughran TP Jr. Pathogenesis of neutropenia in large granular lymphocyte leukemia and Felty syndrome. *Blood Rev*. 2006;20:245-66.