



## Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition de manifestations cutanéomuqueuses ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis d'experts

La tolérance cutanée du méthotrexate (MTX) utilisé aux posologies immuno-modulatrices est le plus souvent très bonne. La plupart des effets secondaires cutanéomuqueux s'observent lors de l'utilisation aux posologies anti-cancéreuses ou en cas de surdosage (possiblement favorisé par des interactions médicamenteuses).

### Que faire en cas de survenue de réaction anaphylactique ?

- **Les réactions d'hypersensibilité immédiate au MTX sont exceptionnelles**

Moins d'une vingtaine de cas de réactions anaphylactiques a été documenté dans la littérature <sup>(1)</sup>. La présentation clinique comporte une atteinte cutanée (urticaire, exanthème diffus) et/ou respiratoire et/ou cardiovasculaire. Tous les cas rapportés concernent des administrations à posologie anti-cancéreuse, à l'exception d'un cas où le MTX était prescrit à dose immuno-modulatrice dans le cadre d'une polyarthrite rhumatoïde et se traduisait alors par une urticaire aigüe. Ces manifestations se produisent parfois lors de la première administration du MTX mais le plus souvent après plusieurs administrations de MTX (8 injections en moyenne, d'après la série de Pugi) <sup>(1)</sup>.

- **La survenue de manifestations anaphylactiques sous MTX requiert l'arrêt immédiat et définitif de celui-ci.**

Il est exceptionnel, compte tenu de l'existence d'alternatives thérapeutiques, qu'il soit nécessaire, dans le contexte des maladies inflammatoires, de devoir réintroduire à tout prix le MTX et donc de mettre en place une désensibilisation. En revanche, dans le domaine de la cancérologie et en particulier en oncologie pédiatrique, des protocoles de désensibilisation ont été proposés afin de permettre la réintroduction du MTX <sup>(2)</sup>. Ils consistent, sous couverture d'une prémédication par corticostéroïdes et par diphenhydramine, à administrer, par paliers de doses successifs, le MTX sur plusieurs heures <sup>(2)</sup>.

La prise en charge des réactions anaphylactiques sous MTX ne diffère pas de celles induites par d'autres médicaments. Elle fait appel, en fonction de la symptomatologie, aux antihistaminiques, aux corticostéroïdes, au remplissage vasculaire, aux bêtamimétiques ou à l'adrénaline.

### Que faire en cas de survenue d'ulcérations cutanées ?

- Chez les patients traités à doses immunomodulatrices de MTX, la survenue d'ulcérations cutanées est rarement mentionnée <sup>(3)</sup>. Elles ont été rapportées, le plus souvent, chez des patients atteints de psoriasis et se présentent comme des ulcérations de lésions cutanées préexistantes (plaques de psoriasis, mais aussi cicatrices ou lésions de candidose cutanée), ou, plus rarement, sur peau préalablement saine. Des évolutions bulleuses ont été décrites, ainsi que des évolutions fatales <sup>(4)</sup>. Elles sont dues à une toxicité directe de la drogue sur les cellules épithéliales <sup>(3)</sup>.
- Plus fréquentes chez les patients de plus de 55 ans, les ulcérations cutanées surviennent à l'introduction ou à la réintroduction du MTX après un arrêt prolongé, ou lors d'une augmentation de dose. Elles sont favorisées par l'utilisation de doses élevées de MTX, une carence en folates, l'insuffisance rénale, l'hypoalbuminémie ou des associations médicamenteuses qui augmentent le taux sérique de MTX. Les médicaments les plus fréquemment impliqués sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'aspirine et le cotrimoxazole, en particulier chez les patients ayant une fonction rénale altérée. Certains auteurs ont signalé également la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons <sup>(4)</sup>.

**En cas de survenue d'ulcérations cutanées, il convient d'arrêter immédiatement le MTX**, de vérifier la fonction rénale, de rechercher une hypoalbuminémie, de rechercher d'autres toxicités d'organe induites par le MTX (toxicité médullaire, toxicité hépatique), de rechercher une association médicamenteuse favorisante et de s'assurer d'une bonne supplémentation en folates.

En cas de doute diagnostique, il pourra parfois être nécessaire d'éliminer une maladie bulleuse auto-immune en réalisant une histologie et une immunofluorescence cutanée directe. Des soins locaux dermatologiques favorisant la ré-épithélialisation seront mis en place.

Il peut parfois être nécessaire d'associer un traitement par fortes doses d'acide folinique, une réhydratation intraveineuse, une alcalinisation des urines et un traitement par G-CSF, en cas d'insuffisance médullaire associée.

Sauf exception et contexte bien particulier (identification de facteurs favorisants facilement corrigibles, par exemple), le MTX ne sera pas réintroduit.

### Que faire en cas de survenue d'éruption bulleuse ?

Si d'authentiques cas de toxidermie à type d'hypersensibilité retardée ont été rapportés, les éruptions bulleuses de type syndrome de Stevens Johnson ou de Lyell survenant sous MTX <sup>(5-7)</sup> peuvent correspondre à une forme clinique particulièrement sévère d'ulcérations cutanées par mécanisme toxique et nécrose massive de l'épiderme, comme évoqué dans le chapitre précédent.

Elles devront donc conduire à mettre en place les mêmes mesures diagnostiques et thérapeutiques, en plus des soins dermatologiques et de réanimation spécifiques en service spécialisé, de type « grands brûlés ». **Elles constituent une contre-indication définitive à la reprise du MTX.**

### Que faire en cas de survenue d'ulcérations muqueuses ?

Après élimination d'une cause virale (infection par *Herpes simplex* virus essentiellement), la survenue d'ulcérations muqueuses appartient au même cadre nosologique que les ulcérations cutanées et doit faire adopter la même démarche de prise en charge : **en cas de survenue d'ulcérations muqueuses, il convient d'arrêter immédiatement le MTX**, de vérifier la fonction rénale, de rechercher une hypoalbuminémie, de rechercher d'autres toxicités d'organe induites par le MTX (toxicité médullaire, toxicité hépatique), de rechercher une association médicamenteuse favorisante et de s'assurer d'une bonne supplémentation en folates.

Selon le Vidal, la survenue d'une stomatite ulcéreuse peut être révélatrice d'une atteinte toxique importante de l'épithélium digestif avec risque d'entérite hémorragique et de décès par perforation intestinale et impose donc l'arrêt du traitement. Cet effet secondaire est tout à fait exceptionnel aux doses immunomodulatrices du MTX.

### Le MTX est-il un médicament photo-sensibilisant ? Des mesures de précaution doivent-elles être prises par rapport à l'exposition aux UV ?

- Le MTX n'est pas à proprement parler une molécule photo-sensibilisante. Les mesures de photosensibilité par le calcul des Doses Erythémateuses Minimales (DEM) réalisées chez plusieurs patients recevant le MTX n'ont pas permis d'objectiver une photosensibilité<sup>(8)</sup>. De plus, l'association du MTX à la photothérapie peut être proposée, sans intolérance particulière<sup>(8)</sup>. **On ne peut donc pas considérer que le MTX diminue la tolérance à l'exposition au soleil.**
- De façon exceptionnelle, un phénomène particulier, mentionné dans la littérature sous le terme « Phénomène de rappel ou de réactivation » a été rapporté chez des patients traités par MTX. Ce phénomène a été décrit tant chez les patients traités à forte dose qu'à doses immunomodulatrices. Il se traduit, chez des patients ayant eu un coup de soleil parfois minime et recevant dans les 3 jours qui suivent du MTX, par la réapparition au même endroit du coup de soleil qui avait entre temps guéri, avec souvent une présentation plus sévère, volontiers bulleuse. **Après guérison, la poursuite du MTX n'entraîne pas de récurrence du phénomène ou de développement d'une photosensibilité.**

**En pratique, il faut conseiller aux patients recevant du MTX de se protéger des coups de soleil.** En cas de coup de soleil, il est conseillé d'interrompre le traitement par MTX et d'attendre une semaine après la résolution de celui-ci avant de reprendre le traitement<sup>(9)</sup>. Il s'agit certainement d'une mesure inutile chez une grande majorité des patients, qu'on ne peut donc recommander actuellement, mais qui rendra service à la minorité de patients non identifiables à l'avance susceptibles de développer ce phénomène de rappel ou de réactivation.

### Que faire en cas de survenue d'une alopecie ?

L'alopecie est l'effet secondaire cutané le plus fréquent aux doses immuno-modulatrices, qui a été rapportée comme survenant chez 10% de 116 patients atteints de PR traités par MTX <sup>(10)</sup>. Celle-ci s'explique par l'action anti-proliférative du MTX sur les cellules épithéliales. Les facteurs de risque de survenue ou l'évolution après arrêt du traitement ne sont pas identifiés ou décrits dans la littérature.

Il est possible qu'une supplémentation en folates puisse permettre de limiter sa survenue mais ceci n'a pas été démontré, de même que l'intérêt de traitements locaux correcteurs de type minoxydil. Par expérience, une diminution posologique peut s'avérer être utile. Chez la femme, l'alopecie est souvent mal acceptée et entraîne de leur part l'arrêt du MTX (Voir fiche « Quelle conduite à tenir en cas d'autres effets secondaires ? »).

### Références bibliographiques

1. Pugi A, Benemei S, Vietri M et al. Anaphylaxis during the first course of high-dose methotrexate: a case report and literature review. *J Clin Pharm Ther.* 2012;37:245-8.
2. Bouchireb K, Dodille A, Ponvert C et al. Management and successful desensitization in methotrexate-induced anaphylaxis. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52:295-7.
3. Delyon J, Ortonne N, Benayoun E et al. Low-dose methotrexate-induced skin toxicity: Keratinocyte dystrophy as a histologic marker. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:484-90.
4. Shiver MB, Hall LA, Conner KB et al. Cutaneous erosions: a herald for impending pancytopenia in methotrexate toxicity. *Dermatol Online J.* 2014;20:5.
5. Primka EJ 3rd, Camisa C. Methotrexate-induced toxic epidermal necrolysis in a patient with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36(5 Pt 2):815-8.
6. Rachana PR, Anuradha HV, Mounika R. Stevens Johnson Syndrome-Toxic Epidermal Necrolysis Overlap Secondary to Interaction Between Methotrexate and Etoricoxib: A Case Report. *J Clin Diagn Res.* 2015;9:FD01-3.
7. Pierard-Franchimont C, Lesuisse M, Humbert P et al. Toxic epidermal necrolysis and antifolate drugs in cancer chemotherapy. *Curr Drug Saf.* 2012;7:357-60.
8. Paul BS, Momtaz K, Stern RS et al. Combined methotrexate-ultraviolet B therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1982;7:758-62.
9. Guzzo C, Kaidby K. Recurrent recall of sunburn by methotrexate. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1995;11:55-6.
10. Attar SM. Adverse effects of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis patients. A hospital-based study. *Saudi Med J.* 2010;31:909-15.