

14

## Conduite à tenir en cas de situations particulières : insuffisance rénale modérée et dialyse, hémoglobinopathie, splénectomie

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis d'experts

### Insuffisance rénale et dialyse

#### Initiation du méthotrexate chez un patient insuffisant rénal

L'insuffisance rénale est définie par un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 59 mL/mn. L'évaluation de la clairance de la créatinine est recommandée avant l'initiation et lors du suivi d'un traitement par méthotrexate<sup>(1,2)</sup>. L'insuffisance rénale modérée exposant à une majoration de la toxicité du méthotrexate, il est nécessaire d'en réduire la posologie, quel que soit son mode d'administration, en particulier chez les patients présentant un DFG < 45 mL/mn<sup>(3)</sup>.

Dès le stade d'**insuffisance rénale modérée** :

- Il est souhaitable de réduire de moitié la posologie cible, avec une posologie d'initiation du traitement inférieure à 10 mg hebdomadaire<sup>(4)</sup>
- Il est nécessaire d'accroître la surveillance du traitement
- Il est indispensable de réévaluer l'innocuité du méthotrexate en cas de majoration de l'insuffisance rénale.

Le méthotrexate est déconseillé chez les patients **insuffisants rénaux terminaux** du fait de sa mauvaise tolérance, en particulier hématologique.

#### Découverte d'une insuffisance rénale chez un patient traité par méthotrexate

Le sur-risque de toxicité induit par l'insuffisance rénale dès le stade d'insuffisance modérée justifie :

- De réaliser un bilan étiologique de cette insuffisance rénale
- De réévaluer le bénéfice thérapeutique de la poursuite du méthotrexate, au vu de l'étiologie
- De réduire la posologie du méthotrexate, si le traitement est poursuivi.

#### Conduite à tenir en cas d'indication à une dialyse chez un patient traité par méthotrexate

En cas de sur-risque de toxicité du méthotrexate en contexte de dialyse, la poursuite du méthotrexate est déconseillée et devra être discutée avec le néphrologue. Il est préférable d'envisager une alternative thérapeutique compatible avec la dialyse.

## Etat des connaissances

- Le méthotrexate est majoritairement excrété par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Le cycle entéro-hépatique avec élimination par voie biliaire est une voie secondaire d'élimination, chez l'insuffisant rénal notamment<sup>(5,6)</sup>. La clairance du méthotrexate est susceptible d'être altérée de manière importante, dès le stade d'insuffisance rénale modérée (30-59 mL/mn)<sup>(3)</sup>. Cette situation est associée à une majoration de la toxicité, notamment hépatique et pulmonaire, du méthotrexate<sup>(7)</sup>.
- Un travail prospectif a montré que l'administration de méthotrexate chez 13 patients sans antécédent rénal, à la posologie de 15 mg/semaine entraînait après 4 à 8 semaines une diminution significative de la clairance de la créatinine de 92 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (à l'inclusion) à 83 mL/mn/1,73m<sup>2</sup><sup>(8)</sup>. Il a été rapporté un cas d'augmentation progressive de la créatininémie chez une patiente exposée 21 ans à 10 mg hebdomadaire de méthotrexate pour une PR. La biopsie rénale montrait une fibrose glomérulaire et interstitielle avancée, sans autre cause d'insuffisance rénale chronique<sup>(9)</sup>. Toutefois l'analyse de biopsies rénales d'une série de 19 patients traités par méthotrexate, durant 1 mois à 16 ans pour un psoriasis cutané, n'a mis en évidence qu'une biopsie pathologique. Il y existait une fibrose interstitielle modérée et des calcifications focales des tubules, chez un patient ayant présenté dans le passé une insuffisance rénale aiguë secondaire à une hépatite virale et ayant reçu une dose cumulative de méthotrexate de 3 190 mg<sup>(10)</sup>. Les données concernant la possibilité d'une atteinte spécifique lors d'une utilisation à faible dose, sont donc rassurantes.
- Dans le cadre de son utilisation à forte dose (oncologie), il existe une atteinte rénale spécifique. Celle-ci est liée à la précipitation du médicament et/ou de son métabolite dans le tubule rénal, provoquant une obstruction tubulaire (favorisée par un pH urinaire <7) et une nécrose tubulaire aiguë<sup>(11,12)</sup>.
- Le méthotrexate semble être dialysable, mais avec une efficacité modérée pour l'hémodialyse conventionnelle et la dialyse péritonéale. Une partie du méthotrexate persiste dans le compartiment intracellulaire, sous forme de métabolite polyglutamaté, avec une durée de vie prolongée<sup>(13-15)</sup>. Cette forme séquestrée dans le compartiment intracellulaire est inaccessible à la dialyse. La littérature fait état de cas de pancytopenie sévère, à issue parfois fatale, survenant suite à une hémodialyse, chez des patients utilisant de faibles doses de méthotrexate (<25 mg/semaine)<sup>(16)</sup>. Les principaux facteurs de risque de pancytopenie sont : le taux sérique de méthotrexate, l'hypoalbuminémie, la carence en folates, l'utilisation concomitante d'AINS, un CCMH élevé, la polymédication (>5 traitements)<sup>(17,18)</sup>.

## Hémoglobinopathie

À ce jour, il n'y a pas de recommandation spécifique ni d'avis d'experts publiés concernant l'usage du méthotrexate chez les patients atteints d'hémoglobinopathie. La présence d'une hémoglobinopathie ne représente pas en soi une contre-indication à l'usage du méthotrexate. Toutefois les complications chroniques associées aux formes sévères (drépanocytose SS et Sβ0 notamment) amènent à discuter individuellement du bénéfice du traitement par méthotrexate avec le centre de compétences dont relève le patient.

### Que faire avant d'initier un traitement par méthotrexate en cas d'antécédent d'hémoglobinopathie (drépanocytose, thalassémie...)?

Dans le cadre du bilan pré-thérapeutique, il est nécessaire d'obtenir une évaluation des atteintes chroniques spécifiques de la maladie hématologique, pouvant limiter le maintien thérapeutique sous méthotrexate :

- Hémoglobine de base
- Réserves en folates, en particulier en cas de crises vaso-occlusives fréquentes (consommation des folates lors des crises hémolytiques)
- Existence d'une hémochromatose transfusionnelle, en particulier compliquée d'hépatopathie.

Si suite au bilan pré-thérapeutique, l'utilisation du méthotrexate reste envisagée, il est nécessaire de contrôler au mieux l'anémie et ses éventuels facteurs déclenchant (déshydratation, ...) avant de débiter le traitement par méthotrexate.

Dans le cadre de l'utilisation du méthotrexate :

- En règle générale, la supplémentation quotidienne par 5 mg d'acide folique est systématique chez les patients drépanocytaires<sup>(19)</sup>. Il est indispensable de s'assurer de l'observance. La prise quotidienne de 5 mg d'acide folique ne semble pas associée à une majoration cliniquement pertinente de l'activité de la PR, chez des patients traités par < 20 mg de méthotrexate<sup>(20)</sup>. Il ne paraît donc pas indispensable d'éviter systématiquement la prise d'acide folique le jour de la prise du méthotrexate, chez un patient drépanocytaire.
- L'utilisation de méthotrexate chez un patient atteint de drépanocytose sévère pourrait accroître le risque infectieux en raison d'un fréquent asplénisme fonctionnel. Il est souhaitable de suivre les recommandations habituelles concernant la prise en charge de la drépanocytose :
  - L'antibioprophylaxie au long cours par oracilline chez l'adulte n'étant pas systématique, elle doit être discutée au cas par cas avec le centre de compétence dont relève le patient.
  - Une vaccination par vaccins conjugués contre le pneumocoque (Prevenar 13®), *Haemophilus influenzae* de type b (act HIB®) et le méningocoque est recommandée<sup>(19)</sup>. Un nouveau schéma de vaccination anti-pneumococcique a été validé comprenant, chez les patients non encore vaccinés ou vaccinés depuis plus de 3 ans, une dose de vaccin conjugué 13-valent PCV13 suivi deux mois plus tard d'une dose de vaccin polysaccharidique 23-valent PPV23. Ce schéma permet une meilleure réponse immunitaire, sans nécessité (selon nos connaissances actuelles) de rappel vaccinal dans cette indication<sup>(21, 22)</sup>. Le vaccin conjugué 13-valent est aujourd'hui recommandé chez les patients âgés de 50 ans et plus, traités par immunosuppresseurs, biothérapie et /ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique<sup>(21)</sup>, voir fiche « Vaccination ». Pour favoriser son efficacité, cette vaccination sera initiée dans l'idéal avant le méthotrexate pour maintenir l'efficacité vaccinale.
  - La vaccination antigrippale annuelle est également souhaitable, voire recommandée chez le drépanocytaire<sup>(19)</sup>. Elle peut se faire le même jour que celle contre le pneumocoque en deux points d'injection différents.

### Conduite à tenir en cas de découverte d'hémoglobinopathie sous méthotrexate

Il s'agira rarement de la découverte d'une drépanocytose sévère car symptomatique dès l'enfance chez l'homozygote. Il s'agira donc plus probablement d'une thalassémie. Il est souhaitable d'adresser au centre de compétences de proximité pour prise en charge en cas de forme majeure.

#### En pratique :

- Si le traitement par méthotrexate a induit une crise d'anémie hémolytique révélant une hémoglobinopathie, sa reprise sera contre-indiquée.
- Dans le cas d'une découverte fortuite d'hémoglobinopathie, le contrôle régulier de la NFS est souhaitable à double titre, du fait de chacune des pathologies.
- Le risque infectieux doit être réévalué notamment en raison de l'asplénisme fonctionnel souvent associé à la drépanocytose.

### Etat des connaissances

La drépanocytose et la thalassémie sont des hémoglobinopathies héréditaires, à transmission autosomique récessive. Elles sont dues à une mutation du gène d'une des chaînes de la globine ( $\beta$  pour la drépanocytose,  $\alpha$  ou  $\beta$  pour la thalassémie). L'électrophorèse de l'hémoglobine en assure le diagnostic. La drépanocytose entraîne une anémie falciforme, particulièrement en cas d'hypoxie. Elle peut se compliquer d'asplénie fonctionnelle en cas de micro-infarctus spléniques répétés.

Des cas de PR, d'arthrite juvénile idiopathique et de lupus érythémateux systémiques ont été décrits chez les patients drépanocytaires avec exacerbation des épisodes hémolytiques au décours de la survenue du rhumatisme <sup>(23, 24)</sup>. L'utilisation du méthotrexate peut être envisagée à visée d'épargne cortisonique afin notamment de limiter les crises induites par la corticothérapie et les épisodes infectieux.

La  $\beta$ -thalassémie est la forme la plus fréquente de thalassémie, conduisant à une réduction (forme dite « bêta + ») ou une absence totale (« bêta 0 ») de synthèse de celle-ci. La thalassémie conduit à une anémie hémolytique chronique qui peut être sévère dans les formes homozygotes (thalassémie « majeure ») dont le traitement repose sur la triade transfusion, chélation du fer, et éventuellement splénectomie. L'association PR/thalassémie est rare <sup>(25, 26)</sup>.

L'expérience rapportée du méthotrexate chez des patients souffrant de PR et de thalassémie mineure se limite à quelques cas <sup>(25, 27)</sup>. En cas de thalassémie mineure, il ne semble pas y avoir de complication significative, même s'il n'existe aucune expérience décrite d'association PR et thalassémie mineure chez des patients traités par méthotrexate. Concernant la drépanocytose, quelques séries de cas ont été rapportées, avec une bonne tolérance générale du méthotrexate <sup>(23, 27)</sup>. Il est à noter que cette tolérance est limitée par l'atteinte hépatique drépanocytaire. La question de l'induction de crises vaso-occlusives par le méthotrexate n'est pas élucidée.

## Splénectomie

### Que faire avant le traitement en cas d'antécédent de splénectomie ?

En cas d'antécédent de splénectomie, un traitement par méthotrexate n'est pas contre-indiqué. Cependant, la splénectomie expose à un risque accru d'infection et il conviendra donc d'être très vigilant sur deux points principaux :

- L'antibioprophylaxie au long cours. Son but est de limiter le risque infectieux du patient combinant la splénectomie et l'utilisation de méthotrexate. La pénicilline V (oracilline, 2.000.000 UI/j) est le traitement le plus souvent utilisé, au moins dans les 2 ans suivant la splénectomie. En l'absence d'allergie, cette antibioprophylaxie devrait être poursuivie ou reprise en cas de traitement par méthotrexate. Attention, le recours au cotrimoxazole est contre-indiqué sous méthotrexate (augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate).
- Les vaccinations par vaccins conjugués. La réponse aux vaccins à base de polysaccharides des bactéries encapsulées est altérée (vaccin polysaccharidique de type PPV23 Pneumo 23®) et n'induit pas de formation d'anticorps chez le patient splénectomisé<sup>(28)</sup>. Dans ce cas particulier, l'utilisation de vaccins conjugués est vivement recommandée :
  - Prévenar 13® contre le pneumocoque (cf. supra)
  - Act HIB® contre *Haemophilus influenzae* de type b
  - Nimenrix® ou Menveo® et Bexsero® contre le méningocoque (*Neisseria meningitidis*).
- La vaccination antigrippale annuelle est également souhaitable.

### Conduite à tenir en cas de splénectomie sous méthotrexate

Il n'existe pas de recommandation spécifique. Par analogie avec les autres prises en charge chirurgicales sous méthotrexate, **l'arrêt ne semble pas nécessaire.**

### Etat des connaissances

En France, 9 000 nouveaux patients sont splénectomisés tous les ans. L'ensemble des patients splénectomisés est estimé à 250 000 patients. Le taux d'incidence est de l'ordre de 10 à 15 pour 100 000 habitants<sup>(29)</sup>.

Le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) est responsable de plus de 50 % des cas d'infections invasives sévères ("écrasantes") post-splénectomie (OPSI pour overwhelming post-splenectomy infection) souvent à point de départ respiratoire et qui évoluent rapidement vers une défaillance multi-viscérale avec CIVD et sont associées à une mortalité précoce élevée<sup>(30)</sup>.

### Références

1. Vidal. Edition 2016.
2. Deray G, Launay-Vacher V. <http://www.sitegpr.com/>. ICAR, 20141. Case JP. Old and new drugs used in rheumatoid arthritis: a historical perspective. Part 1: the older drugs. Am J Ther 2001;8:123-43.
3. Bressolle F, Bologna C, Kinowski JM et al. Effects of moderate renal insufficiency on pharmacokinetics of methotrexate in rheumatoid arthritis patients. Ann Rheum Dis. 1998;57:110-3.

4. Pavy S, Constantin A, Pham T et al. Methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2006;73:388-95.
5. Furst DE. Practical clinical pharmacology and drug interactions of low-dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1995;34 Suppl 2:20-5.
6. Nuernberg B, Koehnke R, Solsky M et al. Biliary elimination of low-dose methotrexate in humans. *Arthritis Rheum*. 1990;33:898-902.
7. The effect of age and renal function on the efficacy and toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis. Rheumatoid Arthritis Clinical Trial Archive Group. *J Rheumatol*. 1995;22:218-23.
8. Seideman P, Muller-Suur R, Ekman E. Renal effects of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:1126-8.
9. Izzedine H, Launay-Vacher V, Karie S et al. Is low-dose methotrexate nephrotoxic? Case report and review of the literature. *Clin Nephrol*. 2005;64:315-9.
10. Zachariae H, Hansen HE, Sogaard H, Olsen TS. Kidney biopsies in methotrexate-treated psoriatics. *Dermatologica* 1990;181:273-6.
11. Mallipattu SK, Ross MJ. Methotrexate in the urine. *Kidney Int*. 2011;80:226.
12. Perazella MA. Crystal-induced acute renal failure. *Am J Med*. 1999;106:459-65.
13. Case JP. Old and new drugs used in rheumatoid arthritis: a historical perspective. Part 1: the older drugs. *Am J Ther* 2001;8:123-43.
14. Fathi NH, Mitros F, Hoffman J et al. Longitudinal measurement of methotrexate liver concentrations does not correlate with liver damage, clinical efficacy, or toxicity during a 3.5 year double blind study in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2002;29:2092-8.
15. Morgacheva O, Furst DE. Use of MTX in the elderly and in patients with compromised renal function. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:S85-94.
16. Al-Hasani H, Roussou E. Methotrexate for rheumatoid arthritis patients who are on hemodialysis. *Rheumatol Int*. 2011;31:1545-7.
17. Cheung KK, Chow KM, Szeto CC et al. Fatal pancytopenia in a hemodialysis patient after treatment with low-dose methotrexate. *J Clin Rheumatol*. 2009;15:177-80.
18. Gutierrez-Urena S, Molina JF, Garcia CO et al. Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1996;39:272-6.
19. Habibi A, Arlet J-B, Stankovic K et al. Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte : actualisation 2015. *La Revue de Médecine Interne* 2015;36:5S3-5S84.
20. Griffith SM, Fisher J, Clarke S et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39:1102-9.
21. HAS. Commission de la Transparence. Prevenir13® Avis du 10 juillet 2013.
22. HCSP Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif aux recommandations de la vaccination pour les adultes et les enfants âgés de plus de 2 ans à risque d'infection invasive à pneumocoque. Avis du 25 Avril 2013.
23. Michel M, Habibi A, Godeau B et al. Characteristics and outcome of connective tissue diseases in patients with sickle-cell disease: report of 30 cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;38:228-40.
24. Nistala K, Murray KJ. Co-existent sickle cell disease and juvenile rheumatoid arthritis. Two cases with delayed diagnosis and severe destructive arthropathy. *J Rheumatol*. 2001;28:2125-8.
25. Caporali R, Bugatti S, Rossi S et al. Rheumatoid arthritis in beta-thalassemic trait: clinical, serologic and immunogenetic profile. *Joint Bone Spine* 2004;71:117-20.
26. Giakoumi X, Tsironi M, Floudas C et al. Rheumatoid arthritis in thalassemia intermedia: coincidence or association? *Isr Med Assoc J*. 2005;7:667-9.
27. Pliakou XI, Koutsouka FP, Damigos D et al. Rheumatoid arthritis in patients with hemoglobinopathies. *Rheumatol Int*. 2012;32:2889-92.
28. Kruetzmann S, Rosado MM, Weber H et al. Human immunoglobulin M memory B cells controlling *Streptococcus pneumoniae* infections are generated in the spleen. *J Exp Med*. 2003;197:939-45.
29. Legrand A, Bignon A, Borel M et al. [Perioperative management of asplenic patients]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2005;24:807-13.
30. Jones P, Leder K, Woolley I et al. Postsplenectomy infection - strategies for prevention in general practice. *Aust Fam Physician* 2010;39:383-6.