



Conduite à tenir en cas d'autres effets secondaires : perte de cheveux, troubles de la libido/de l'érection, dépression

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis d'experts

Perte de cheveux, dépression, impuissance et perte de libido : effets nocebo ou méthotrexate ?

Le méthotrexate suscite souvent des effets nocebo aboutissant à son arrêt intempestif (pour des symptômes subjectifs induits par la crainte d'effets indésirables). Des notices défensives particulièrement anxiogènes peuvent aussi véhiculer des informations périmées, et/ou décrire toute une liste d'effets aussi souvent observés dans les groupes placebo que dans les groupes traitement.

La grande majorité des syndromes dépressifs et des pertes de cheveux survenant sous MTX est sans doute plus le fait d'effets nocebo que de conséquences néfastes du traitement. Dans de rares cas, le MTX peut toutefois réellement induire des effets indésirables, mais des épreuves d'arrêt et de réintroduction devraient être réalisées avant de conclure à la possibilité ou la probabilité de sa responsabilité. Une baisse de posologie doit aussi être envisagée avant de stopper définitivement le MTX.

L'effet du MTX sur la baisse de la libido (avec ou sans impuissance) est chez l'homme un peu mieux établi, mais ce traitement ne fait presque toujours que décompenser une situation déjà précaire et une composante nocebo peut s'y rajouter.

Perte de cheveux

● Mécanisme

La vie d'un cheveu commence par une phase anagène qui dure 3 à 7 ans, puis vient la phase catagène (où le cheveu est mort, mais tient encore bien sur le crâne pendant un nombre variable d'années selon les individus), et enfin la phase télogène (où chaque cheveu se déracine progressivement de son follicule, pendant 3 mois environ, avant de tomber).

Suite à divers stress, ce processus peut s'accélérer, les follicules se mettre en phase, si bien que de nombreux cheveux morts peuvent tomber d'un coup. Normalement, moins de 20 % des cheveux sont en phase de chute à un instant donné, mais en cas d'effluvium télogène, ce pourcentage peut passer à 70 %. De nombreuses circonstances de stress organiques passagers peuvent induire un effluvium télogène : les troubles des règles, le post-partum, des dysfonctionnements de la thyroïde, des carences en vitamine B12, une insuffisance en fer, une intervention chirurgicale, une forte fièvre (au-delà de 39°C), une grande fatigue, un régime draconien, et surtout un stress intense. Cette alopecie est réversible : dans tous les cas, la repousse sera spontanée et totale, plusieurs mois pouvant toutefois être nécessaires à la reconstitution du volume de la chevelure.

L'alopecie androgénétique tient son nom du fait qu'elle est consécutive à une hypersensibilité du follicule pileux aux androgènes, hormones masculines présentes aussi chez la femme (qui peut donc aussi en souffrir). C'est même la cause la plus fréquente d'alopecie féminine. A la différence de l'effluvium télogène, cette chute de cheveux est progressive, se manifeste au niveau de zones plus délimitées, et est chronique. Il s'agit d'un éclaircissement régulier et inéluctable de la chevelure. Elle est le plus souvent due à une hypersensibilité héréditaire des récepteurs aux androgènes.

● Fréquence

Il est peu fréquent (environ 1 % des patient(e)s) que le MTX induise une perte de cheveux suffisante pour motiver un arrêt du traitement. Par contre, environ 20 % des patientes déjà affectées par les conséquences esthétiques de leur polyarthrite rhumatoïde (PR) s'inquiètent de la survenue d'un effluvium télogène coïncidant avec l'introduction du MTX ⁽¹⁾. Dans la grande majorité des cas, l'accélération de la chute des cheveux régresse avec l'amélioration de la PR et la correction de l'hyposidérémie, même si dans de rares cas il faut se résoudre à stopper le MTX.

Les alopecies androgénétiques n'ont été imputées au MTX que lors de prises de fortes doses, non utilisées en rhumatologie, et parfois même après une prise unique (comme pour les posologies données à visée abortive ⁽²⁾). Des facteurs génétiques, dont des polymorphismes de NOTCH4 communs aux polyarthrites et à certaines alopecies ⁽³⁾, pourraient expliquer pourquoi certaines personnes seulement sont prédisposées à cet effet indésirable. En fait, c'est plutôt l'inverse qui a été le plus observé, à savoir des repousses de cheveux chez des hommes chauves, après introduction du MTX, du fait probablement de l'interférence du MTX avec la synthèse des stéroïdes sexuels ou l'aromatation de la testostérone chez certains hommes ⁽⁴⁾.

● Conduite à tenir

Pour rassurer les patientes présentant seulement un effluvium télogène passager, il est possible de rappeler que le MTX peut être aussi un traitement de choix de certaines alopecies à composante auto-immune comme les pelades ⁽⁵⁾, avec repousse des cheveux dans deux cas sur trois grâce au MTX, ce qui peut même survenir pour des alopecies initialement totales ⁽⁶⁾.

Lorsque différents traitements sont pris, l'imputabilité du MTX peut être encore plus difficile à établir, car la plupart des autres traitements de la PR ont aussi été incriminés dans la survenue de pertes de cheveux, comme le léflunomide, le tocilizumab (qui peut affecter le cycle de pousse des cheveux ⁽⁷⁾), et surtout les anti-TNF. Ces derniers peuvent favoriser la survenue de pelades ⁽⁸⁻¹⁰⁾ ou d'alopecies ⁽¹¹⁻¹²⁾.

Dépression - Syndrome dépressif

● Mécanisme

Chez un(e) patient(e) présentant une PR et un syndrome dépressif, une origine somatique au syndrome dépressif doit d'abord être évoquée, surtout si la polyarthrite est atypique, auquel cas le diagnostic de PR doit être parfois reconsidéré. Des troubles de l'humeur peuvent être en effet la conséquence d'une maladie de Whipple, d'un lupus, voire d'une PR compliquée d'un lymphome du système nerveux central ⁽¹³⁾. Une origine psychiatrique doit ensuite être considérée, comme certains syndromes bipolaires, même si ceux-ci semblent plutôt se décompenser sur le mode maniaque que dépressif sous MTX ⁽¹⁴⁾, bien qu'on ne puisse exclure des phénomènes idiosyncrasiques, et que chez la souris jeune, le MTX à fortes doses peut induire des troubles de mémoire et un syndrome dépressif (du fait de son action sur les cellules immatures de l'hippocampe ⁽¹⁵⁾).

● Fréquence

Il n'y a pas de preuve solide que le MTX induise des syndromes dépressifs chez l'homme. Au contraire, dans les essais cliniques l'humeur du groupe des patients traités par MTX s'améliore, et il existe une nette corrélation entre le statut clinique et les scores de dépression, et vice-versa ⁽¹⁶⁾. Par ailleurs, dans une étude transversale récente ayant étudié la fréquence des troubles mentaux dans les PR selon la nature des traitements reçus, les patients sous MTX, et encore plus sous

léflunomide, avaient des scores de dépression meilleurs (plus bas) que ceux sous hydroxychloroquine ou biomédicaments⁽¹⁷⁾. Même si des biais affectaient certainement cette étude transversale sur 105 PR, ces résultats peuvent être rappelés aux patient(e)s et aux psychiatres pouvant être sollicités.

● **Conduite à tenir**

En cas de doute persistant, un moyen de mieux apprécier le rôle éventuel du MTX pourrait être de réaliser (avec l'accord du patient) un protocole d'administration en simple insu et cross-over pendant quelques semaines à chaque fois (tantôt MTX, tantôt un placebo). Ce type de test est plus facile à réaliser lorsque les patients sont traités par MTX injectable.

Troubles de la libido et impuissance

● **Mécanisme**

Quatre publications font état de cas d'impuissance apparemment induite par la prise de MTX⁽¹⁸⁻²¹⁾, dont le mécanisme paraissait manifestement hormonal, car s'y associaient une baisse de la libido, et parfois une gynécomastie⁽²⁰⁾. Chez le rat l'administration de fortes doses de MTX fait chuter nettement le taux de testostérone de manière dose-dépendante, via l'inhibition d'enzymes impliqués dans la stéroïdogenèse⁽²²⁾. Toutefois, le MTX n'est parfois qu'un facteur aggravant mineur, car les taux de testostérone sont déjà plus bas chez les hommes souffrant de PR par rapport aux spondylarthritiques et aux témoins de même âge⁽²³⁻²⁴⁾.

● **Fréquence des troubles de la libido / impuissance sans prendre de MTX**

La comparaison de 31 patients souffrant de PR et âgés de 55 ans en moyenne (19 à 60 ans) et de 33 patients souffrant de SpA et âgés de 37 ans en moyenne (22 à 55 ans) a permis de noter que 33 % des PR et 13 % des SpA avouaient des périodes d'impuissance, et 50 % des PR et 39 % des SpA des baisses de libido, sans même prendre de MTX⁽²⁴⁾. De ce fait la fréquence des impuissances et troubles de la libido dus au seul MTX ne peut être facilement évaluée du fait de ce fort «bruit de fond», même si une relation de causalité paraît très possible chez certains patients⁽¹⁸⁻²¹⁾.

● **Conduite à tenir**

Compte-tenu de la possibilité d'effets nocebo, en l'absence de gynécomastie il paraît bienvenu de faire des épreuves d'arrêt et réintroduction voire d'administration en cross-over versus placebo avant d'attribuer les troubles au MTX, et/ou de tenter une baisse de posologie, avant de stopper définitivement ce traitement pour ce seul motif.

Références

1. Robinson S, Gibson S, George E et al. Tolerability and Adherence Problems in Patients on a Stable Dose of Methotrexate: Results of a Multicentre Survey. *Musculoskeletal Care* 2015 Dec 8. [Epub ahead of print]
2. Trout S, Kemmann E. Reversible alopecia after single-dose methotrexate treatment in a patient with ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1995;64:866-7.
3. AlFadhi S, Nanda A. Genetic evidence for the involvement of NOTCH4 in rheumatoid arthritis and alopecia areata. *Immunol Lett* 2013;150:130-3.
4. Famenini S, Wu JJ. Partial reversal of androgenetic alopecia with methotrexate therapy for psoriasis. *Cutis* 2013;92:127-8.
5. Hammerschmidt M, Mulinari Brenner F. Efficacy and safety of methotrexate in alopecia areata. *An Bras Dermatol* 2014;89:729-34.
6. Joly P. The use of methotrexate alone or in combination with low doses of oral corticosteroids in the treatment of alopecia totalis or universalis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:632-6.
7. Vidon C, Bossert M, Lohse-Walliser A et al. Hair-cycle changes in two patients taking tocilizumab. *Joint Bone Spine* 2014;81:100-1.
8. Tauber M, Buche S, Reygagne P et al. Alopecia areata occurring during anti-TNF therapy : a national multicenter prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:1146-9.
9. Le Bidre E, Chaby G, Martin L et al. Alopecia areata during anti-TNF alpha therapy : nine cases. *Ann Dermatol Venereol* 2011;138:285-93.
10. Lazzarini R, Capareli GC, Buense R, Lellis RF. Alopecia universalis during treatment with leflunomide and adalimumab - case report. *An Bras Dermatol* 2014;89:320-2.
11. Osorio F, Magro F, Lisboa C et al. Anti-TNF-alpha induced psoriasiform eruptions with severe scalp involvement and alopecia: report of five cases and review of the literature. *Dermatology* 2012;225:163-7.
12. Osório F, Magro F, Lisboa C et al. Alopecia areata during anti-TNF alpha therapy: Nine cases. *Dermatology* 2012;225:163-7.
13. Liu W, Xue J, Yu S et al. Primary central nervous system lymphoma mimicking recurrent depressive disorder: A case report. *Oncol Lett* 2015;9:1819-21.
14. Hariram J, Jegan Y. Contribution of methotrexate in precipitation of manic episode in bipolar affective disorder explored: a case report. *Ther Adv Psychopharmacol* 2013;3:251-4.
15. Yang M, Kim JS, Kim J. Neurotoxicity of methotrexate to hippocampal cells in vivo and in vitro. *Biochem Pharmacol* 2011;82:72-80.
16. Kekow J, Moots R, Khandker R et al. Improvements in patient-reported outcomes, symptoms of depression and anxiety, and their association with clinical remission among patients with moderate-to-severe active early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:401-9.
17. Pinho de Oliveira Ribeiro N, Rafael de Mello Schier A, Ornelas AC, et al. Anxiety, depression and suicidal ideation in patients with rheumatoid arthritis in use of methotrexate, hydroxychloroquine, leflunomide and biological drugs. *Compr Psychiatry* 2013;54:1185-9.
18. Blackburn WD Jr, Alarcon GS. Impotence in three rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Arthritis Rheum* 1989;32:1341-2.
19. Wylie G, Evans CD, Gupta G. Reduced libido and erectile dysfunction: rarely reported side-effects of methotrexate. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:e234.
20. Aguirre MA, Vélez A, Romero M et al. Gynecomastia and sexual impotence associated with methotrexate treatment. *J Rheumatol* 2002;29:1793-4.
21. Thomas E, Koumouvi K, Blotman F. Impotence in a patient with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *J Rheumatol* 2000;27:1821-2.
22. Badri SN, Vanithakumari G, Malini T. Studies on methotrexate effects on testicular steroidogenesis in rats. *Endocr Res* 2000;26:247-62.
23. Spector TD, Ollier W, Perry LA, et al. Free and serum testosterone levels in 276 males: a comparative study of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and healthy controls. *Clin Rheumatol* 1989;8:37-41.
24. Gordon D, Beastall GH, Thomson JA et al. Androgenic status and sexual function in males with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Q J Med* 1986;60:671-9.