ROYAUME DU MAROC

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDALLAH

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE FES

# LA PLACE DU MÉTHOTREXATE DANS LA PRISE EN CHARGE DES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES (MICI)

Mémoire présenté par

Docteur BELHAJ SOULAMI OMAR

Né le 22 Novembre 1984 à Fès

Pour l'obtention du

## Diplôme Médical de Spécialité

**Option :**

## HÉPATO-GASTROENTÉROLOGIE

**Sous la direction du Professeur EL YOUSFI MOUNIA**

**Session : Juin 2015**

# PLAN

Résumé ..... 3
Introduction ..... 7
Objectif du travail ..... 9
Matériels et méthodes ..... 11
Résultats ..... 16
I-Données démographiques ..... 17
1-L'âge ..... 17
2-Le sexe ..... 17
3-La couverture sociale ..... 18
II-La répartition des patients selon le type de MICI ..... 18
1-La répartition des patients atteints de maladie de crohn ..... 19
2-La répartition des patients atteints de RCH . ..... 19
III-La répartition des patients selon l'indication du traitement ..... 20
IV-La répartition des patients selon l'efficacité du méthotrexate ..... 21
V-Le rechute selon le type de MICI ..... 21
VI-La gestion des rechuteurs après l'arrêt du méthotrexate ..... 22
Discussion ..... 23
Conclusion ..... 34
Références bibliographiques ..... 36
Annexes ..... 42

# RESUME

## INTRODUCTION :

Le Méthotrexate fait partie des immunosuppresseurs utilisés dans la maladie de crohn dont l'efficacité est bien démontrée. L'efficacité dans la RCH est bien moins établie. Ce médicament est habituellement réservé aux formes les plus évolutives ou de traitement difficile de ces maladies (rechutes fréquentes, dépendance aux corticoïdes, lésions périnéales sévères). La réponse à ce médicament est assez lente et ne convient pas pour résoudre une situation urgente.

## OBJECTIF DU TRAVAIL :

Le but de notre travail est de déterminer les indications et l'efficacité du Méthotrexate dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) chez notre population.

## MATERIELS ET METHODES :

Il s'agit d'une étude prospective menée au service d'hépato-gastroentérologie du centre hospitalo-universitaire Hassan II de Fès à partir de Mai 2011. Nous avons inclus tous les patients présentant une MICI, âgés de plus de 18ans, et présentant une corticodépendance. Nous avons ainsi exclus les malades sous Immunosuppresseurs depuis moins d'un mois.

## RESULTATS :

Depuis avril 2011 jusqu'à décembre 2014, nous avons colligé 20 cas de MICI, dont 13 cas (65%) de maladie de Crohn et 7 cas (35%) de recto-colite hémorragique , tous sans profession et sans système de prise en charge des soins. L'âge moyen de ces patients était de 34ans.Une prédominance féminine avec 14 femmes (70%) et 6 hommes (30%). L'indication du traitement était la corticodépendance dans 11 cas (55%), et l'échec de l'azathioprine dans 9 cas (45%). Le Méthotrexate a été administré à dose de 25 mg/semaine par voie sous cutanée pendant 24 semaines puis à 15 mg/semaine pendant 1 mois puis 15 mg/2 semaines sans dépasser la dose cumulée de 1,5g. Une supplémentation par l'acide folique oral a été instaurée. La rémission a été obtenue à 16 et à 24 semaines chez 11 cas (55%). Une rechute est survenue chez 4 patients atteints de RCH (57% des cas de RCH dans notre étude) d'où l'arrêt et 7 patients porteurs de Crohn (53% des cas de Crohn dans notre étude).

## DISCUSSION *:*

Le rôle du méthotrexate dans la maladie de crohn est claire, mais la seule étude ayant testé l'effet du méthotrexate dans la recto-colite hémorragique versus placebo est l'étude Météore, les résultats ont montré que le méthotrexate n'est pas supérieure au placebo dans la recto-colite hémorragique. Cependant, même si c'est une étude multicentrique européenne, l'effectif des patients inclus dans les deux bras est faible (une centaine de patients).

## CONCLUSION :

Le Méthotrexate reste une arme thérapeutique dont l'efficacité au cours de la RCH n'est encore démontrée d'où la nécessité d'études contrôlées randomisées et surtout d'essai Marocain multicentrique.

# INTRODUCTION

Le Méthotrexate fait partie des immunosuppresseurs utilisés dans la maladie de crohn dont l'efficacité est bien démontrée. L'efficacité dans la RCH est bien moins établie. Ce médicament est habituellement réservé aux formes les plus évolutives ou de traitement difficile de ces maladies (rechutes fréquentes, dépendance aux corticoïdes, lésions périnéales sévères). La réponse à ce médicament est assez lente et ne convient pas pour résoudre une situation urgente.

# OBJECTIF DU TRAVAIL

Le but de notre travail est de déterminer les indications et l'efficacité du méthotrexate dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) chez notre population avec l'étude d'éventuels effets secondaires et les contre-indications de l'utilisation de méthotrexate chez les patients atteints des maladies inflammatoires chroniques intestinales

# MATERIELS

# ET METHODES

Il s'agit d'une étude prospective menée au service d'hépato-gastroentérologie du centre hospitalo-universitaire Hassan II de Fès à partir de Mai 2011.

- Les critères d'inclusion :
  - Etre âgé entre 18 et 75 ans
  - RCH diagnostiquée selon les critères de Lennard-Jones (Annexe N 1) avec des lésions endoscopiques colorectales quelle qu'en soit l'étendue
  - Mayo Index d'activité de la maladie  4, avec aucun critère >1 pour la partie Clinique de ce score.
  - Corticodépendance définie par au moins une tentative infructueuse d'arrêter la corticothérapie systémique au cours des 12 dernières semaines.
  - Maladie active ou non mais le patient doit être  traité par des corticoïdes avec une dose entre 10 et 40mg, avec amélioration clinique
  - Contraception adéquate et bien suivie.
- Les critères d'exclusion:
  - RCH/CROHN  réfractaire aux corticoïdes
  - Alcoolisme
  - Grossesse et allaitement
  - Contraception inefficace
  - Prise d'AINS ou de cotrimoxazole
  - Prise d'Anti-TNF dans les deux mois avant inclusion
  - Azathioprine, mercaptopurine, cyclosporine ou thalidomide dans 1 mois avant l'inclusion
  - Modification du dosage de mesalazine dans un mois avant inclusion

- Pneumopathie Chronique
- Insuffisance rénale
- Hépatopathie
- Elévation inexpliquée des transaminases, phosphatases alcalines et/ou bilirubine
- Taux de folate< normal
- Infection à HIV, HBV (sauf en cas d'AC anti HBs positifs), HCV avec sérologie qui date de moins de 3 mois.
- ATCD de tumeur maligne (y compris la leucémie, lymphome et myelodysplasie) exception faite pour les cancers cutanés baso-cellulaire
- Obésité (BMI>30)
- Diabète, Hypersensibilité connue au méthotrexate
- Sujet non-compliant

Le Méthotrexate est conditionné dans des ampoules de 25 mg, Le schéma initial sera de 25 mg par injection intramusculaire (IM) ou sous-cutanée (SC) par semaine.

La leuconeutropénie, les tests hépatiques anormaux et l'intolérance digestive sont les effets secondaires les plus fréquents du méthotrexate.

Un comprimé de 5 mg d'acide folique (sera prescrit chaque semaine, de 24 heures à 48 heures après le méthotrexate), injection afin de réduire les effets secondaires.

La dose de prednisone ou de prednisolone resteront inchangés au cours des premières semaines suivant l'inclusion. La dose de prednisone à l'inclusion permettra de déterminer le nombre de semaines pendant lesquelles la dose de prednisone sera maintenu inchangé.

Cela sera déterminé selon le tableau suivant :

| Le dosage de Prednisone à l'inclusion | Nombre de semaines à la dose maximale de Prednisone |
|---|---|
| 40 mg | 4 |
| 35mg | 5 |
| 30mg | 6 |
| 25mg | 7 |
| 20mg | 8 |
| 15mg | 9 |
| 10mg | 10 |

La dose sera ensuite réduite de 5 mg chaque semaine, jusqu'à la dose de 10 mg /j , puis la dose sera réduite de 2,5 mg par semaine jusqu'à l'arrêt. L'hydrocortisone à l'admission (30 mg / j ) avant le sevrage des stéroïdes sera autorisé jusqu'à la normalisation de la fonction surrénalienne , et ne sera pas prise en compte dans l'évaluation de l'efficacité du méthotrexate .
En cas de rechute après un arrêt complet des stéroïdes , de la prednisone ou de la prednisolone seront renouvelées à la dose de 20mg / j et maintenus pendant 1 semaine après la rémission clinique (définie par l'indice de la maladie Mayo Activité $\leq$ 2 , sans item$>$ 1 pour la partie clinique de la partition) . Ensuite. si le patient ne répond pas à la dose de 20 mg / j, la corticothérapie systémique sera augmenté en fonction de l'appréciation de l'enquêteur. Ensuite, la dose sera réduite selon le tableau précédent :

Les critères de succès du traitement sont :

- Rémission en fonction d'un indice d'activité de Mayo inférieur à 2 avec aucun élément supérieur à 1 (Annexe 2) et
- L'arrêt complet de la prednisone ou de la prednisolone pendant 7 jours ou plus et
- Aucun autre immunosuppresseur entre l'inclusion et la semaine 24
- La rémission clinique à chaque visite : La partie clinique de l'indice de Mayo et l'indice de Seo seront calculés à chaque visite, un score de Seo inférieure à 150 détermine la rémission clinique (Annexe 3)
- La dose cumulée de stéroïdes à la 16 ème et 24 ème semaine
- Mesure de CRP à chaque visite
- Effets secondaires

- La surveillance des patients sous méthotrexate :
- S2, S4, S8, S12, S16, S20, S24 :-Bilan biologique (NFS, Bilan hépatique, CRP), les effets secondaires, La dose de la corticothérapie, l'index de seo.

# RESULTATS

# I-Données démographiques :

## 1-L'âge :

L'âge des patients était entre 21 ans et 54 ans tandis que l'âge moyen des patients était de 34 ans

## 2-Le sexe :

Une prédominance des femmes avec 14 femmes et 6 hommes

**Tableau 1 : La répartition des patients selon le sexe**

| | |
|---|---|
| Femmes | 14 (70% des patients) |
| Hommes | 6 (30% des patients) |

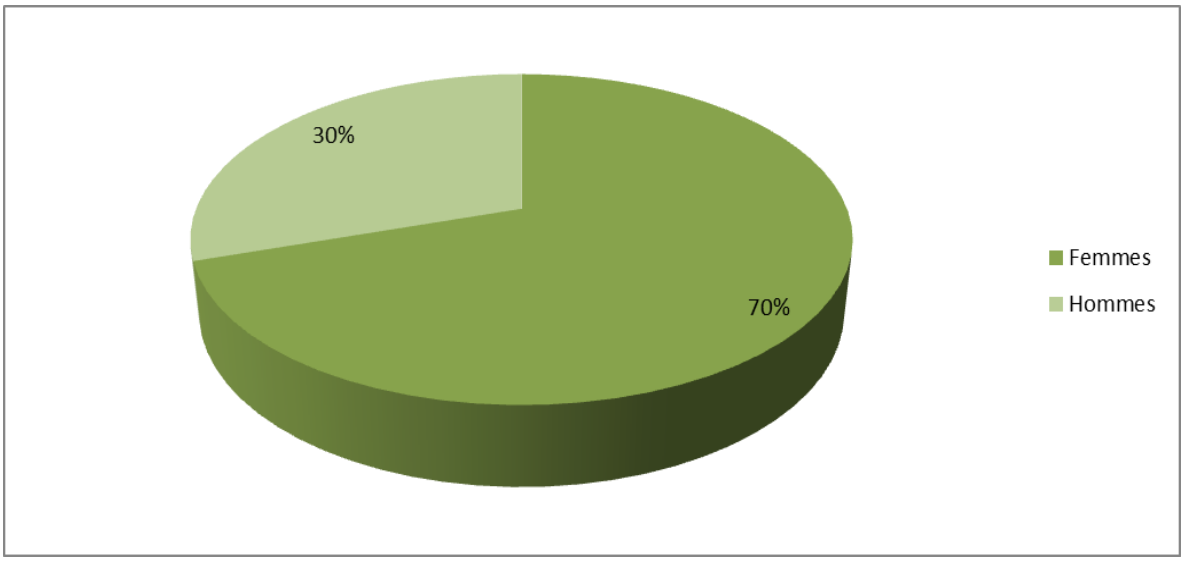


**Figure 1 : La répartition des patients selon le sexe**

## 3-La couverture sociale :

Tous les patients inclus sont sans profession et sans système de prise en charge des soins

## II-La répartition des patients selon le type de MICI :

13 cas (65% des patients) sont atteints de maladie de crohn et 7 cas (35% des patients) ont une rectocolite hémorragique

**Tableau 2 : La répartition des patients selon le type de maladie inflammatoire chronique intestinale**

| | |
|---|---|
| Crohn | 13 cas (65% des patients) |
| RCH | 7 cas (35% des patients) |

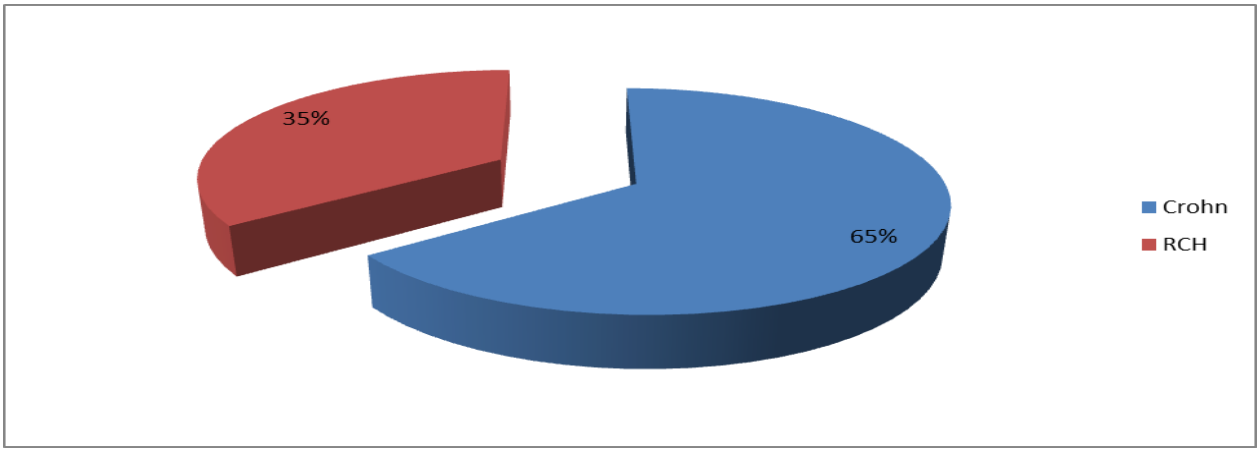


**Figure 2 : La répartition des patients selon le type de maladie inflammatoire chronique intestinale**

## 1-La répartition des patients atteints de maladie de crohn :

| | |
|---|---|
| Sténosante | 4 patients (30% des patients) |
| Fistulisante | 3 patients (24% des patients) |
| Manifestations anopérinéales | 2 patients (16% des patients) |
| Luminale | 4 patients (30% des patients) |

## 2-La répartition des patients atteints de RCH

| | |
|---|---|
| Pancolite | 6 cas (85% des patients) |
| Colite gauche | 1 cas (15% des patients) |
| Rectosigmoidite | 0 cas |

## III-La répartition des patients selon l'indication du traitement :

L'indication du traitement était la corticodépendance dans 11 cas (55% des patients) et l'échec de l'azathioprine dans 9 cas (45% des patients)

**Tableau 3 : La répartition des malades selon l'indication du traitement**

| | |
|---|---|
| La corticodépendance | 11(55% des patiens) |
| L'échec de l'azathioprine | 9(45% des patients) |

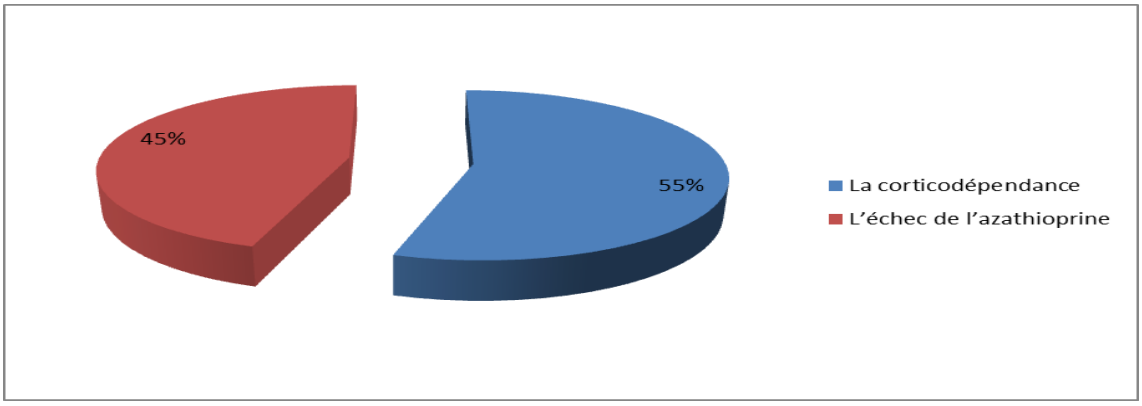


**Figure 3 : La répartition des patients selon l'indication du traitement**

## IV-La répartition des patients selon l'efficacité du méthotrexate :

Le Méthotrexate a été administré à dose de 25 mg/semaine par voie sous cutanée pendant 24 semaines puis à 15 mg/semaine pendant 1 mois puis 15 mg/2 semaines sans dépasser la dose cumulée de 1,5g. Une supplémentation par l'acide folique oral a été instaurée

La rémission a été obtenue à 16 et à 24 semaines chez 11 cas (55%)

Une rechute est survenue chez 4 patients atteints de RCH (57% des cas de RCH) et 7 malades porteurs de crohn(53% des cas de crohn) d'où l'arrêt du traitement et pour lesquels la chirurgie était indiquée chez 6 patients (54% des rechuteurs).

## V-Le rechute selon le type de MICI :

**Tableau 5 : Le pourcentage de rechute selon le type de MICI (Crohn/RCH)**

| | |
|---|---|
| RCH | 4 Patients (57% des cas) |
| Crohn | 7 Patients(53% des cas) |

## VI-La gestion des rechuteurs après l'arrêt du méthotrexate

**Tableau 6 : La gestion des rechuteurs après l'arrêt du méthotrexate**

| | |
|---|---|
| Chirurgie | 6 patients (54% des patients) |
| Remicade | 5 patients (46% des patients) |

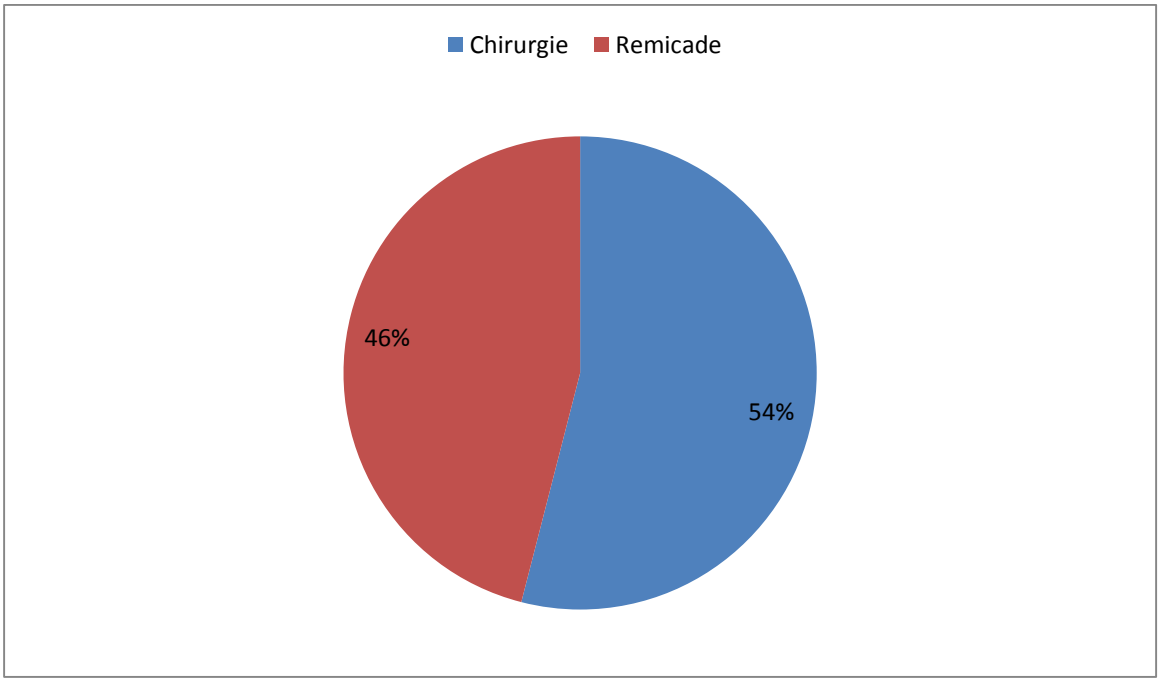


**Figure 4 : La gestion des rechuteurs après l'arrêt du méthotrexate**

# DISCUSSION

Les immunosuppresseurs occupent aujourd'hui une place importante dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). L'efficacité du méthotrexate a surtout été évaluée dans la maladie de Crohn où 7 essais randomisés ont été réalisés . L'étude la plus importante, publiée en 1995 par Feagan [1], comparait le méthotrexate par voie intramusculaire (25 mg par semaine) à un placebo (ratio 2 : 1) chez des patients ayant une maladie de Crohn active corticodépendante. Cent quarante et un patients ont été inclus dans cet essai nord-américain; ces patients avaient des symptômes depuis au moins trois mois, malgré une corticothérapie à une dose supérieure à 12,5mg/j, avec au moins une tentative d'arrêt. Au terme des 16 semaines de l'essai, 39,4% des patients traités par méthotrexate étaient en rémission sans corticoïdes versus 19,1% des patients dans le groupe placebo (p = 0,025). Les résultats étaient meilleurs chez les patients recevant à l'inclusion les plus fortes doses de corticoïdes. Il faut noter que17% des patients du groupe méthotrexate ont interrompu le traitement du fait d'un effet secondaire, comparé à 2% dans le groupe placebo (p= 0,01). Cette étude a été complétée par un autre essai, mené par le même groupe et publié en 2000 [2], chez des patients entrés en rémission après un traitement par méthotrexate (une partie de ces patients provenait de l'essai précédent). Les patients étaient randomisés entre un groupe recevant 15 mg de méthotrexate par voie intramusculaire chaque semaine et un groupe recevant un placebo. Aucun autre traitement n'était autorisé. Après 40 semaines, 65% des patients dans le groupe méthotrexate était en rémission comparé à 39 % dans le groupe placebo (p=0,04).

L'étude de Oren [3], publiée en 1997 est un essai randomisé versus placebo ou 6-mercaptopurine mené en Israël. Les patients avaient une maladie active lors de l'inclusion, et devaient avoir reçu des corticoïdes pendant au moins quatre mois au cours de l'année précédente. La posologie du méthotrexate, donné par voie orale, n'était que

de12,5 mg par semaine; ce traitement était comparé au placebo ou à la 6-mercaptopurine (50 mg par jour). Quatre-vingt-quatre patients ont été inclus : après 9 mois, il n'y avait pas de pas de différence entre les trois groupes concernant le taux de rémission (score d'Harvey Bradshaw <3) sans corticoïdes et le taux de rechute après la rémission.

L'étude de Arora[4], publiée en 1999, n'a inclus que 33 patients, actifs malgré la prise d'au moins 10 mg/j de prednisone ou inactifs avec plus de 15 mg/j. Les patients étaient randomisés entre placebo ou méthotrexate par voie orale à la posologie de 15 mg par semaine augmentée jusqu'à 22,5mg, selon la réponse clinique. Il n'y avait pas de différence significative, au terme des trois mois de l'étude, entre le groupe placebo (12 échecs/15) et le groupe méthotrexate (6/13; p=0,14). La puissance de cet essai est trop faible pour permettre des conclusions.

L'étude espagnole de Mate-Jimenez [5] publiée en 2000, a comparé le méthotrexate par voie orale (15 mg/semaine), à la 6-mercaptopurine (1,5mg/kg/j) et au 5-ASA (3 g/j), chez des patients ayant une maladie de Crohn (n=38) cortico dépendante (impossibilité de diminuer la dose à moins de 20 mg/jet CDAI>200 ou au moins deux rechutes au cours des 6 derniers mois). Les patients entrés en rémission à 30 semaines recevaient ensuite un traitement d'entretien à dose réduite (10 mg/semaine de méthotrexate et 1mg/kg/j de 6-mercaptoprine). A 30 mois, il n'y avait pas de différence significative entre le groupe méthotrexate (80%de rémission) et le groupe 6-mercaptopurine (94%) mais une différence était observée avec le groupe 5-ASA (14% ; p<0,01). A 2 ans, les taux étaient de 67 %, 53% et 0 % (p<0,001 avec le 5-ASA).

Un essai pharmaco-clinique [6] a comparé deux posologies de méthotrexate administré par voie sous-cutanée et n'a pas trouvé de différence sur le plan clinique et

pharmacocinétique entre les posologies de 15 et 25mg par semaine. L'effectif était cependant faible.

L'étude la plus récente est un essai italien conduit par Ardizzone [7], publié en 2003 et comparant en simple aveugle le méthotrexate (25mg/ semaine), initialement administré par voie intraveineuse (3 mois) puis donné par voie orale, à l'azathioprine (2 mg/kg/j). A l'inclusion, les patients recevaient au moins 10 mg/j de corticoïdes depuis au moins quatre mois, avec au moins une tentative d'arrêt au cours des deux derniers mois; ils étaient tous actifs. Après 3 mois 44% des patients traités par méthotrexate étaient en rémission comparée à 33% dans le groupe azathioprine (NS); après 6 mois, les taux étaient de 56% et 63% (NS).

A côté de ces études contrôlées, on trouve dans la littérature plusieurs séries rétrospectives [8-15] ou études prospectives non contrôlées [16,17] rapportant une efficacité du méthotrexate dans la maladie de Crohn. Ces études indiquent un taux de rémission sans corticoïdes compris entre eux 30 et 80 % après trois à six mois, selon le critère de jugement utilisé. Chez les patients ayant atteint la rémission, on observe une diminution progressive de l'efficacité du traitement avec le temps, les taux de rémission à 2 ou 3 ans étant compris entre 20 et 50%. Ces séries indiquent que le méthotrexate peut être utilisé avec succès chez des patients réfractaires à l'azathioprine. Quelques études, incluant un faible nombre de patients [14,15], indiquent que le méthotrexate semble efficace dans les formes fistulisantes, avec des résultats voisins de ceux observés avec les thiopurines.

Les données disponibles dans la rectocolite hémorragique sont moins nombreuses. Un essai contrôlé mené par Oren [18], comparable à celui conduit dans la maladie de Crohn (mais sans groupe recevant la 6-mercaptopurine), s'est avéré négatif avec une posologie de 12,5mg/semaine donné par voie orale. L'étude de Mate-Jimenez

[5] incluait également 34 patients ayant une rectocolite hémorragique, et montre à 30 semaines un taux de rémission de 58% vs 79% pour la 6mercaptopurine (NS) et 25% pour le 5-ASA (NS), et à près de 2 ans de 14% vs 64% ($p<0,001$) et 0% (NS). Plusieurs séries rétrospectives [9, 14, 16, 19 ,21] et deux études non contrôlées [16, 17] ont été publiées. Le tableau montre les résultats obtenus.

En résumé, les données concernant l'efficacité du méthotrexate dans les MICI restent limitées et de qualité inégale. Les résultats les plus solides viennent de l'étude nord-américaine menée dans la maladie de Crohncorticodépendante, utilisant un schéma d'injections intramusculaires de 25 mg par semaine pour induire la rémission, suivie lorsque celle-ci a été obtenue d'un traitement d'entretien utilisant 15 mg par semaine. Les études comparant méthotrexate et azathioprine suggèrent une efficacité comparable. Il s'agit toutefois d'études comportant de faibles effectifs et ouvertes, et on ne peut exclure qu'une différence apparaisse dans des essais plus importants, concernant notamment un délai d'action plus court du méthotrexate (c'est ce que suggère l'expérience dans la polyarthrite rhumatoïde). Les données la rectocolite hémorragique sont insuffisantes pour conclure, les résultats négatifs pouvant être attribués à des posologies trop faibles.

Le méthotrexate est disponible sous forme injectable en ampoule à 25 mg pour IM ou SC (Méthotrexate® ,Ledertrexate® ) ou en comprimés à 2,5 mg (Méthotrexate®, Novatrex®). Dans le psoriasis ou la polyarthrite rhumatoïde, les posologies considérées comme efficaces s'échelonnent entre 5 et 30 mg par semaine. Dans les MICI, les données disponibles suggèrent que la posologie ne doit pas être inférieure à 15 mg par semaine. La biodisponibilité du produit par voie orale varie entre 40 et 100% pour des posologies comprises entre10 et 30 mg par semaine, ce quejustifie l'utilisation de cette voie d'administration dans le psoriasis et la polyarthrite. Pour la maladie de Crohn, seule

l'administration par voie parentérale a démontré une efficacité. Cette voie doit donc être privilégiée en attendant de disposer de davantage d'informations. Il est possible d'utiliser la voie sous cutanée, plus confortable que la voie intramusculaire, la biodisponibilité étant équivalente [7, 22-25].

Il n'y a pas de consensus sur la posologie d'entretien optimale. En pratique, on peut proposer de réduire la posologie à 15 mg par semaine et, en cas de rechute, de ré-augmenter à 25 mg par semaine, si la tolérance le permet. Dans l'essai de Feagan [2], l'augmentation de posologie permettait en effet d'obtenir une rémission dans un cas sur deux. En ce qui concerne la voie d'administration, il est préférable, si le patient le tolère, de maintenir la voie parentérale. L'avantage de cette voie pourrait être aussi de diminuer les effets indésirables digestifs.

Quelles que soient la voie d'administration et la posologie, il est recommandé d'utiliser une administration hebdomadaire plutôt que journalière, pour réduire la toxicité.

Le méthotrexate peut être à l'origine de troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée), d'une stomatite ou d'aphtes buccaux, liés à l'effet antiprolifératif du produit [27]. Les nausées sont parfois très gênantes et peuvent être à l'origine d'une véritable aversion ressentie par les patients dans les jours qui suivent les injections. Cet effet secondaire est réduit par la prise d'acide folique à la posologie de 5 mg par semaine; la prescription comporte soit 1 mg par jour, soit plus simplement 5 mg pris le lendemain de l'injection de méthotrexate [28-30]. Il n'est pas nécessaire de prescrire de l'acide folinique, plus coûteux. Lorsque les nausées persistent, une diminution de posologie peut être suffisante pour les faire disparaître les atténuer. L'utilisation de la voie parentérale semble également diminuer cet effet secondaire.

Le risque de **cytopénie**, bien que plus rare qu'avec les thiopurines, justifie une surveillance, car des accidents sévères et précoces ont été rapportés. En cas de cytopénie sévère, une perfusion d'acide folinique, dose pour dose, peut accélérer la réparation.

L'apparition d'une toux et d'une dyspnée, parfois associées à une fièvre, doit faire suspecter une **pneumopathie d'hypersensibilité** et justifie d'interrompre le traitement; une corticothérapie peut être nécessaire. Cet effet secondaire peut survenir très à distance du début du traitement et le patient doit être bien prévenu de ses symptômes.

La **toxicité hépatique** comporte de très rares accidents aigus (hépatite cytolytique, parfois sévère) et surtout une hépatopathie chronique, comportant des lésions de stéatose, parfois une fibrose, voire une cirrhose [31]. Le risque d'hépatopathie chronique a surtout été décrit lors de l'utilisation chroniquede faibles doses de méthotrexate au cours du psoriasis, beaucoup plus rarement dans la polyarthrite rhumatoïde. Des lésions sévères n'ont été observées que pour une posologie cumulée supérieure à 2 g. Les risques d'hépatotoxicité sont accrus en cas de consommation excessive d'alcool, d'obésité, de diabète ou de syndrome métabolique. L'intérêt d'une biopsie hépatique systématique au-delà de la dose de 1, 5 ou 2 g est discuté; pour une posologie de 25 mg/semaine, une biopsie devrait ainsi être faite tous les 18-24 mois. Elle n'est pas recommandée dans la polyarthrite rhumatoïde en raison de l'incidence très faible de la fibrose hépatique [31], alors qu'elle reste pratiquée dans le psoriasis. Les séries publiées dans les MICI comportant une biopsie hépatique sont peu importantes, mais les cas de fibrose hépatique ont été rares [32]. La tendance est donc actuellement de ne plus faire de biopsie systématique. L'existence d'anomalies des tests hépatiques (plus de 3xN) sur des dosages successifs doit toutefois conduire à la discuter : dans la plupart des cas, celle ci révélera une simple stéatose. L'intérêt du fibro-test ou du fibro-scan dans cette indication a été récemment évalué [33] et ces données suggèrent que ces tests non

invasifs pourraient remplacer la biopsie. L'association de la MICI à une cholangite sclérosante primitive n'est pas une contre indication au méthotrexate mais complique la surveillance.

D'autres effets secondaires peuvent être rarement observés : sécheresse ou éruption cutanée, photosensibilisation, céphalées, vertiges, troubles neurosensoriels.

Le risque de favoriser l'éclosion d'affection maligne ne semble pas exister avec le méthotrexate, même si des cas de lymphomes ont été signalés dans d'autres maladies que les MICI. Le risque d'infection opportuniste est faible aux faibles doses.

Le méthotrexate est abortif et tératogène. Il est donc formellement contre-indiqué au cours de la grossesse. Par mesure de précaution, il est recommandé de l'interrompre au moins 3 mois avant la conception, chez l'homme comme chez la femme.

Leméthotrexate n'est pas néphrotoxique, mais a un métabolisme rénal; sa toxicité est donc accrue en cas d'insuffisance rénale, d'association au probénicide ou aux AINS. Il nedoit pas être utilisé en association au Bactrim®qui inhibe comme le méthotrexate, la dihydrofolatereductase. L'association aux thiopurines est déconseillée du fait d'un risque de toxicité hématologique accrue; certains recommandent une période de 2 à 4 semaines après un traitement par l'un de ces agents avant de le remplacer par l'autre. L'association à la ciclosporine est possible avec une surveillance rénale stricte. Le traitement combiné à l'infliximab ou à un anti-TNF est possible (voir ci-dessous).

Avant de débuter le méthotrexate, il faut informer le patient de ses risques et de l'importance de la surveillance (une fiche à destination des patients rédigée par le GETAID est disponible sur site). Il faut insister sur la nécessité d'une contraception et sur les conséquences en cas de grossesse accidentelle. Comme pour toute prescription d'immunosuppresseur, il est prudent de vérifier les sérologies des hépatites et du VIH.

La fonction rénale, les tests hépatiques et l'hémogramme doivent être mesurés avant traitement.

Au cours du premier mois, on conseille de réaliser une numération et des tests hépatiques tous les 7-10 jours; par la suite, les contrôles sont espacés tous les mois, puis tous les deux ou trois mois. En cas d'anomalie biologique hépatique, si celles-ci sont modérées ($<3\times$N), on peut se contenter d'une surveillance et/ou diminuer la posologie.

Le dosage sanguin du méthotrexate est possible. Dans une étude ayant comparé deux doses de méthotrexate (15 et 25mg/semaine en SC), des taux stables étaient obtenus en 6 à 12 semaines [6]. Les taux n'étaient pas différents chez les répondeurs et les non répondeurs. Cette mesure n'est donc pas effectuée en pratique.

Comme les thiopurines, le méthotrexate est un médicament à effet retardé (environ 2 mois) et ne peut donc être utilisé efficacement au cours d'une poussée sévère. Il est donc plutôt indiqué dans les formes chroniques actives, généralement corticodépendantes, pour faciliter la rémission et surtout la maintenir, dans la maladie de Crohn ou ses indications sont donc similaires à celles des thiopurines[34, 35]. Pour les raisons indiquées en introduction, il reste réservé aux échecs de ces dernières, en cas d'absence d'efficacité et ou d'intolérance.

L'utilisation du méthotrexate dans la rectocolite hémorragique n'est pas fondée, comme on l'a vu, sur des études de qualité suffisante. Ce traitement peut malgré tout être tenté lorsque l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine ont échoué, mais dans cette situation, l'infliximab devrait trouver une place préférentielle [36].

L'association du méthotrexate aux anti-TNF semble synergique dans la polyarthrite rhumatoïde; les données sont encore limitées dans les MICI. Dans un travail récent, il a

été montré que, comme pour l'azathioprine, l'association du méthotrexate à l'infliximab diminuait le risque d'immunisation [36].

Le rôle du méthotrexate dans la maladie de crohn est claire, mais la seule étude ayant testé l'effet du méthotrexate dans la recto-colite hémorragique versus placebo est l'étude Météore, les résultats ont montré que le méthotrexate n'est pas supérieure au placebo dans la recto-colite hémorragique. Cependant, même si c'est une étude multicentrique européenne, l'effectif des patients inclus dans les deux bras est faible (une centaine de patients).

## ÉTUDES CONCERNANT LE MÉTHOTREXATE DANS LES MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN

| Auteur | Type étude | N MC/RCH | Posologie hebdo-madaire (mg) | Voie adminis-tration | Durée étude (mois) | Induction rémission (%) | Induction réponse (%) | Maintien rémission (%) | Effets secondaires (%) | Arrêt pour intolérance (%) | Remarque |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Maladie de Crohn | | | | | | | | | | | |
| Feagan 1995[4] | ERC | 141 | 25 vs p | IM | 4 | 39 vs 19 (4mo) [a,&] | - | - | 45 vs 42 | 17 vs 2 | |
| Oren 1997[6] | ERC | 84 | 12,5 vs 6MP vs p | po | 9 | 38 vs 41 vs 46 (9 mo)[&,&] | - | 10 vs 38 vs 33 (9 mo)[&,&] | - | 1 vs 1 vs 0 | |
| Arora 1999[7] | ERC | 33 | 15-22,5 vs p | po | 12 | - | - | 46 vs 80 (12 mo)[$] | - | 23 vs 0 | |
| Feagan 2001[5] | ERC | 76 | 15 vs p | IM | 9 | - | - | 65 vs 39 (9mo)[a,&] | MTX=p | 1 vs 0 | Effet dose |
| Ardizzone 2003[10] | ERC[#] | 54 | 25 vs azathioprine | IV puis po | 6 | 44 vs 33 (3mo)[&,&] 56 vs 63 (6mo)[&,&] | - | - | 55 vs 18 | 11 vs 11 | |
| Lémann 1 996[12] | Série | 39 | 25 puis 12,5 | IM puis po | 5,5[$] | 33 (6 mo)[&] | 72% (6mo) | 58% (12 mo)[&] | 56 | 10 | |
| Vandeputte 1999[15] | Série | 20 | 25 puis 12,5 | IM | >12 | 30 (6mo) | 50 (6mo) | 33 (12 mo) | - | 10 | |
| Lémann 2000[14] | Série | 41 | 7,5-25 | IM/po | 18[$] | - | - | 71 (12 mo), 52 (36mo) | 49 | 10 | Pas d'effet dose/voie |
| Chong 2001[15] | Série | 76 | 20[$] | IM (78%)/po | 13[$] | 37% | 63% | 21 (48 mo) 41 si IM | 46 | 18 | IM>po |
| Mahadevan 2003[17] | Série | 33 16 fistules | 25 puis diminué | IM puis po | 15[$] | - | 62(56) | 30 | - | 6 | Effet dose IM>po |
| RCH | | | | | | | | | | | |
| Oren 1996[21] | ETC | 67 | 12,5 | po | 9 | 47 vs 49[$] | - | 36 vs 56 (9mo) | - | 7 vs 3 | |
| Paoluzi 2002[22] | Série | 8 | 12,5 | IM | 24[$] | 60 | 100 | 80 (24mo) | 20 | 0 | |
| Shvéka 2003[23] | Série | 4 | 25 | IM | >24 | 75 | - | 75 (24mo) | 25 | 25 | |
| Cummings 2005[24] | Série | 50 | 20 | po | | 42 | 72 | 38 (>6mo) | 23 | 10 | |
| MC et RCH | | | | | | | | | | | |
| Egan1999[3] | ERC[#] | 16/14 | 15 vs 25 | SC | 4 | 17 vs 17 | 56 vs 50 | - | 11 vs 17 | 3 dose | Pas d'effet |
| Mate-Jimenez 2000[8] | ERC[#] | 38/34 | 15 (puis 10) vs 6MP vs 5-ASA | po | 7 et 40 | MC : 80 vs 94 vs 14 RCH 58 vs 79 vs 25 (à 30 semaines) | - | MC : 67 vs 53 vs 0 RCH : 14 vs 64 vs 0 (à 40 mois) | - | 13 vs 11 vs 0 | |
| Kozarek 1989[19] | ENC | 14/7 | 25 | IM | 3 | MC : 36 (endoscopie) UC : 0 (endoscopie) | MC : 79 RCH : 71 | - | 28 | | |
| Baron 1993[20] | ENC | 10/8 | 15 | po | 4 | MC : 20 ; RCH : 0 | MC : 60 ; RCH : 37 | - | 39 | 4 | |
| Kozarek 1992[11] | Série | 37/30 | 25 puis 7,5-15 | IM puis po | 13[$] | - | MC : 80 RCH : 70 | MC : 51 RCH : 4 | - | 4 | |
| Fraser Série 2002[16] | 48/22 | 20[$] | po (89%) ou IM | 17[$] | 62% (3mo) | - | 90 (12 mo), 73 (24mo) | 51 (36 mo) | 27 | 20 | Effet dose |
| Siu 2004[25] | Série | 66/6 | 15 (5-30) | IM/po (88%) | >6 mo | - | MC : 39 (6 mo) RCH : 50 (6 mo) | 70 (12 mo) 57 (36mo) | - | 25 | 44% d'amé-lioration des fistules (n=18) Pas d'effet de la voie |

[$] non significatif ; [*] p<0,05 ; [$] médiane ou moyenne ; [&] rémission sans corticoïdes ; [#] essai en ouvert ou simple aveugle; ERC : essai randomisé contrôlé; ENC essai prospectif non contrôlé; MC : maladie de Crohn ; p : placebo; po : per os ; mo : mois

# CONCLUSION

Le méthotrexate reste une arme thérapeutique dont l'efficacité au cours de la RCH n'est encore démontrée d'où la nécessité d'études contrôlées randomisées et surtout d'essai Marocain multicentrique.

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ,Wild G, Sutherland L, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. N Engl J Med 1995; 332: 292-7.
2. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, Greenberg GR, Koval J, WongCJ, Hopkins M, Hanauer SB, McDonald JW. Acomparison of methotrexate with placebo for themaintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. NEnglJMed.2000; 342:627-32.
3. Arora S, Katkov W, Cooley J, Kemp JA, Johnston DE, Schapiro RH, et al. Methotrexate in Crohn's disease: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Hepatogastroenterology 1999; 46: 1724-9.
4. Oren R, Moshkowitz M, Odes S, Becker S, Keter D, Pomeranz I, et al. Methotrexate in chronic active Crohn'sdisease:a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. Am J Gastroenterol 1997; 92: 2203-9.
5. Mate-Jimenez J, Hermida C, Cantero-Perona J, Moreno-Otero R. 6-Mercaptopurine or méthotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inammatory bowel disease. Eur J GastroenterolHepatol 2000; 12: 1227-33.
6. Egan LJ, Sandborn WJ, Leighton JA, Mays DC, Pike MG, Zinsmeister AR, et al. A randomized dose-response and pharmacokinetic study of methrotrexate for refractory inammatoryCrohn's disease and ulcerative colitis. Aliment PharmacolTher 1999; 13: 1597-604.

7. Ardizzone S, Bollani S, Manzionna G, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G. Comparison between methotrexate and azathioprine in the treatment of chroni active Crohn'sdisease:a randomised, investigator-blind study. Dig Liver Dis 2003; 35: 619-27.

8. Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD, et al. Long-term use of methotrexate ininflammatoryboweldisease. Gastroenterology 1992; 102:A648.

9. Lémann M, Chamiot-Prieur C, Mesnard B, Halphen M, Messing B, Rambaud JC, et al. Methotrexatefor the treatment of refractory Crohn's disease. Aliment PharmacolTher 1996; 10: 309-14.

10. Vandeputte L, D'Haens G, Baert F, Rutgeerts P. Méthotrexate in refractory Crohn's disease. InflammBowelDis 1999; 5: 11-5.

11. Lémann M, Zenjari T, Bouhnik Y, Cosnes J, Mesnard B, Rambaud JC, et al. Methotrexate in Crohn's disease: long-termefficacy and toxicity. Am J Gastroenterol 2000; 95: 1730-4.

12. Chong RY,Hanauer SB, Cohen RD. Efficacy of methotrexate in refractory Crohn's disease. Aliment PharmacolTher 2001; 15: 35-44.

13. Fraser AG,Morton D, McGovern D, Travis S, Jewell DP. The efficacy of methotrexate for maintaining remission in inflammatory bowel disease. Aliment PharmacolTher 2002; 16:6937.

14. Mahadevan U, Marion JF, Present DH. Fistula response to methotrexate in Crohn'sdisease:acase series. Aliment PharmacolTher 2003; 18: 1003-8.

15. Soon SY, Ansari A, Yaneza M, Raoof S, Hirst J, Sanderson JD. Experience with the useoflow-dose methotrexate for inflammatory bowel disease.Eur J GastroenterolHepatol.2004; 16: 921-6.

16. Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD, Botoman VA, Ball TJ, Wilske KR. Methotrexate induces clinical and histologic remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. Ann Intern Med 1989; 110: 353-6.

17. Baron TH, Truss CD, Elson CO. Low dose oral methotrexate in refractory inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci 1993; 38: 1851-6.

18. Oren R, Arber N, Odes S, Moshkowitz M, Keter D, Pomeranz I, et al. Methotrexateinchronicactive ulcerative colitis:a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. Gastroenterology 1996; 110: 1416-21.

19. Paoluzi OA, Pica R, Marcheggiano A, et al. Azathioprine or methotrexatein the treatment of patients with steroid dependent or steroid-resistant ulcerative colitis: results of an open-label study on efficacy and tolerability in inducing and maintaining remission. Aliment PharmacolTher 2003; 16: 1751-9.

20. SivekeJT,Folwaczny C. Methotrexate in ulcerative colitis. Aliment PharmacolTher 2003; 17: 479-80.

21. Cummings JRF,Herrlinger KR, Travis SPL et al. Oralmethotrexateinulcerativecolitis. Aliment PharmacolTher 2005; 21: 385-9.

22. BalisFM,MirroJJr,Reaman GH, Evans WE,McCully C, Dehorty KM, et al. Pharmacokinetics of subcutaneous methotrexate. JClinOncol 1988; 6: 1882-6.

23. Brooks PJ, Spruill WJ, Parish RC, BirchmoreDA.Pharmacokinetics of methotrexate administered by intramuscular and subcutaneous injections in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum1990; 33: 91-4.

24. Egan LJ, Sandborn WJ, Mays DC, Tremaine WJ, Fauq AH, LipskyJJ.Systemicandintestinalpharmacokinetics of methotrexateinpatients with inflammatory bowel disease.ClinPharmacolTher 1999; 65: 29-39.

25. Egan LJ, Sandborn WJ, Mays DC, Tremaine WJ, LipskyJJ.Plasmaand rectal adenosine in inflammatory bowel disease: effect of methotrexate. Inflamm Bowel Dis 1999; 5: 167-73.

26. Alarcon GS, Tracy IC, Blackburn WD Jr. Méthotrexatein rheumatoid arthritis. Toxic effects as the major factor in limiting long-term treatment. Arthritis Rheum1989; 32: 671-6.

27. Griffith SM, Fisher J, Clarke S, Montgomery B, Jones PW,Saklatvala J, et al. Dopatients with rheumatoid arthritis established on methotrexate and folicacid 5mgdaily need to continuefolicacid supplements long term? Rheumatology 2000; 39: 1102-9.

28. Lorenzi AR, Johnson AH, Gough A. Daily folate supplementation is adequateprophylaxis against methotrexate-induced nauseaand vomiting and avoids the need for expensive anti-emetic prescription. Rheumatology 2000; 39: 812-3.

29. Ortiz Z, SheaB,SuarezAlmazor M, Moher D, Wells G, Tugwell P. Folic acid and folinicacid for reducing side effects in patients receiving methotrexatefor rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2: CD000951.

30. Kremer JM, Alarcon GS, Lightfoot RW Jr,WillkensRF,Furst DE, Williams HJ, et al. Methotrexatefor rheumatoid arthritis:Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. Arthritis Rheum1994; 37: 316-28.

31. Te HS, Schiano TD, Hanauer SB, et al. Hepatic effects of long-termmethotrexateusein the treatment of inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2000; 95: 3150-6.

32. Laharie D, Boue-Lahorgue X, Zerbib F, Foucher J, CasteraL,Richy et al. Diagnosis of liver fibrosis withnon-invasivemethods in IBD patients treated withmethotrexate. Gastroenterology 2005; 128:M1 05.

33. Rampton DS. MethotrexateinCrohn's disease. Gut 2001; 48: 790-91.

34. Travis SPL, StangeEF,Lémann M, Öresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. Europeanevidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn'sdisease:current management. Gut 2006; sous presse.

35. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab forinduction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N EnglJMed 2005; 353: 2462-76.

36. Noman M, Vermeire S, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Marceletti J, Do J, Smith K, Rutgeerts P. The effectiveness of immunosuppression to suppress the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease.Gastroenterology 2004; 126:A440.

# ANNEXES

# ANNEXE 1 : LE SCORE DIAGNOSTIQUE DE LENNARD JONES

Reference :Lennard-jones JE. Classification of inflammatory bowel disease Scand J Gastoenérol1989 ; 24 (suppl. 170) : 2-6

DIAGNOSTIC DE RCH

Exclusion d'autres diagnostics Colite infectieuse

Colite ischémique (Facteurs prédisposants, localisation des lèsions,Histologie)

Colite radique (previoushistory)

L'ulcère solitaire du rectum)

Maladie de crohn:

- Petite lesion intestinale
- Lèsion anopérinéale
- Granulome

Les arguments en faveur de diagnostic de RCH sont l' inflammation de la muqueuse colique en continuLésion rectale (endoscopie) et lésion colique impliquant une partie du côlon sans intervalle de muqueuse normale (endoscopie ou lavement baryté)

# ANNEXE 2: INDEX DE MAYO :

(Schroeder KW, et al. NEJM 1987;317:1625-9)

**1. Fréquence des selles**

0: normale

1: 1 à 2 selles/jour> normal

2: 3 à 4 selles/jour> normal

3: > 4 selles/jour> normal

**2. Saignement rectal**

0: Non

1: Stries de sang

2: Sang+/-abondant

3: sang abondant

**3. L'aspect de la muqueuse**

0: Normale

1: Légèrement friable

2: Modérèment friable

3: Exudation, saignement spontané

**4. Note du médecin de l'activité de la maladie***

0: Normale

1: Légère

2: Moderée

3: Sévère

# ANNEXE 3 :INDEX DE SEO

(Seo et al. Am J Gastro 1992 ;87:971 ; Jarnerot et al. Gastroenterology 2005;128:1805 et Higgins et al Gut 2005;54:782)

60 x Nombre de selles avec sang [____]

+

13 x Nombre de selles[____]

+

0.5 x Vitesse de sédimentation [____]

-

0.4 x Hemoglobine(g/l) [____]

-

1.5 x l'albumine (g/l) [____]

+

200

= _____

**Selles avec sang:**

0: Pas de sang

1: Sang des selles

**Nombre de selles**

0: 0 à 3 selles/jour

1: 4 selles/jour

2: 5 à 7 selles/jour

3: 8 selles/jour