

METHOTREXATE

DEFINITION

Le méthotrexate est un antinéoplasique cytostatique du groupe des antifolates. Il est commercialisé sous forme de comprimés à 2,5 mg (Méthotrexate Bellon®, Novatrex®) ou à 10 mg (Imeth®), de solution injectable à 5, 25, 50 ou 100 mg (Ledertrexate®, Méthotrexate Bellon®) ou de solution injectable en seringue pré-remplie à 10 mg/ml (Métoject®).

Le méthotrexate est indiqué dans le traitement des choriocarcinomes placentaires, adénocarcinomes mammaires et ovariens, carcinomes bronchiques à petites cellules, carcinomes des voies aérodigestives supérieures, carcinomes vésicaux ainsi que, à haute dose, dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant, des lymphomes malins non Hodgkiniens et des ostéosarcomes.

Par voie orale, la posologie usuelle est de 10 à 15 mg/m² en une prise par semaine. Toutefois, les doses varient selon les protocoles et doivent être ajustées selon la réponse clinique et la tolérance hématologique.

Par voie parentérale (sous-cutanée, intra-veineuse, intra-musculaire, intra-artérielle), le méthotrexate est prescrit à doses très variables, comprises entre 15 mg/m² et 3 g/m²/j et jusqu'à 12 g/m² en cure hebdomadaire dans les ostéosarcomes). L'administration de doses importantes (≥ 1 g/m²) se fait uniquement en milieu hospitalier conjointement à une administration séquentielle d'acide folinique et sous couvert d'hyperdiurèse alcaline. L'administration de doses moyennes (100 mg à 1 g/m²) nécessite au minimum une hydratation orale ; l'adjonction d'acide folinique 6 et 24 heures après l'administration de méthotrexate est conseillée pour réduire les effets toxiques.

La toxicité du méthotrexate est essentiellement hématopoïétique (thrombopénie, leuconéutropénie, plus rarement anémie, agranulocytose ou pancytopenie), rénale (augmentation de la créatininémie) et hépatique (augmentation des transaminases).

De fait, il est indispensable avant chaque administration de méthotrexate de contrôler la numération formule sanguine et de rechercher une éventuelle insuffisance rénale ou hépatique.

Synonymes : noms de spécialités : Imeth®, Ledertrexate®, Méthotrexate Bellon®, Novatrex®, Métoject®.

PHARMACOCINETIQUE

Biodisponibilité (voie orale)	Absorption variable, généralement bonne pour des doses < 30 mg/m ² , incomplète pour des doses > 80 mg/m ²
Pic plasmatique (Tmax)	- Après administration orale : 1 à 2 heures après administration de faibles doses, 4 heures après administration de fortes doses - Après injection IV, IM : environ 30 minutes
Obtention de l'état d'équilibre	En une semaine en cas d'administration quotidienne ; jamais lorsque les administrations sont hebdomadaires (voire moins fréquentes)
Fixation protéique	50 à 60 %, à l'albumine
Métabolisme	- Après administration orale : le méthotrexate est métabolisé à environ 35 % - Après administration IV, à moins de 10 %
Demi-vie plasmatique	2 heures
Élimination	Urinaire : 60 à 90 % ; biliaire < 20 %

INDICATIONS DU DOSAGE

Le suivi thérapeutique du méthotrexate est recommandé en raison de l'importante variabilité inter-individuelle de la pharmacocinétique de ce produit : ainsi, les concentrations plasmatiques/sériques peuvent varier d'un facteur 1 à 7 après administration d'une même dose à des patients différents. Il est particulièrement justifié en cas d'association à la ciclosporine (diminution réciproque des clairances des deux médicaments) et aux sulfamides antibactériens (déplacement de la liaison aux protéines plasmatiques), chez les sujets dont la fonction rénale ou hépatique est altérée et chez les patients âgés. Le suivi thérapeutique permet de vérifier que la posologie est efficace, sans atteindre la zone de toxicité. Il permet ainsi une meilleure adaptation posologique.

Dans le traitement de la LAL de l'enfant et dans celui de l'ostéosarcome, il a été montré une relation entre l'exposition au produit et l'efficacité thérapeutique ; ainsi, dans un essai randomisé mené chez des enfants atteints de LAL de type B, une augmentation significative du taux de rémission complète a été retrouvée dans le groupe ayant bénéficié d'un suivi thérapeutique.

Enfin, des dosages répétés des concentrations plasmatiques/sériques résiduelles de méthotrexate sont utiles à la détermination de la dose et de la durée du traitement de sauvetage par l'acide folinique.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT – CONSERVATION – TRANSPORT

Prélever à l'état d'équilibre, obtenu après environ 1 semaine de traitement (si administration quotidienne).

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions précises de prélèvement et conservation-transport.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Prenez-vous un autre traitement médicamenteux ?

L'association aux médicaments suivants risque d'entraîner une augmentation des effets toxiques (notamment hématologiques) du méthotrexate, parallèlement à l'augmentation des concentrations plasmatiques/sériques :

- Probenécide (association contre-indiquée), pénicillines (Extencilline®...) : par inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du MTX.
- Triméthoprime (Wellcoprim®, Bactrim®, Eusaprim® ; association contre-indiquée) : par déplacement de la liaison aux protéines plasmatiques et diminution de l'excrétion rénale.
- Salicylés (association contre-indiquée), anti-inflammatoires non stéroïdiens (surtout kétoprofène : Profénid®, Ketum®, Toprec®...), sulfamides antibactériens (Adiazine®, Bactrim®, Eusaprim®) : par déplacement de la liaison aux protéines plasmatiques.
- Ciclosporine (Sandimmun®, Néoral®) : par diminution de la clairance rénale du MTX.

Conformément à la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale, toute demande de dosage de médicaments doit comporter impérativement : les raisons de la prescription (recherche d'efficacité ou de toxicité), l'heure du prélèvement, la date de début du traitement et/ou de l'éventuelle modification de posologie, les renseignements posologiques (quantité administrée, fréquence, voie d'administration), ainsi que l'âge, la taille et le poids du sujet lorsque cela est possible.

METHODES DE DOSAGE

Méthodes immunologiques : EMIT, FPIA, RIA.

Chromatographie liquide haute performance (CLHP).

VALEURS DE REFERENCE

Facteur de conversion : 1 mg/l = 0,454 µmol/l.

Des seuils de toxicité ont été déterminés, variables selon l'indication et le protocole de traitement utilisé. A titre indicatif, dans le traitement de la LAL de l'enfant, une concentration plasmatique/sérique de méthotrexate mesurée à l'état d'équilibre (après administration d'un bolus suivi d'une perfusion de 24

heures) > 16, voire 20 µmol/l serait associée à une diminution du risque de rechute.

Par ailleurs, la posologie et la durée du traitement par l'acide folinique sont ajustées selon les concentrations plasmatiques/sériques résiduelles de méthotrexate.

Posologie d'acide folinique en mg/j en fonction de la concentration plasmatique/sérique résiduelle de méthotrexate (MTX) (d'après Marquet P, Elsevier 2004). L'acide folinique est administré en 4 prises quotidiennes.

Temps (heures) MTX (mol/l)	24h Posologie d'acide folinique (mg/24h)	48h	72h	> 72h
> 10 ⁻⁵	4 x 50	4 x 200	4 x 200	4 x 200
5.10 ⁻⁶ à 10 ⁻⁵	4 x 20	4 x 100	4 x 200	4 x 200
10 ⁻⁶ à 5.10 ⁻⁶	4 x 20	4 x 50	4 x 100	4 x 200
5.10 ⁻⁷ à 10 ⁻⁶	4 x 20	4 x 20	4 x 50	4 x 100
10 ⁻⁶ à 5.10 ⁻⁷	4 x 20	4 x 20	4 x 20	4 x 50
5.10 ⁻⁸ à 10 ⁻⁷	4 x 20	4 x 20	4 x 20	4 x 20
< 5.10 ⁻⁸	0	0	0	0

*Temps = temps écoulé après la fin de l'administration du méthotrexate.

POUR EN SAVOIR PLUS

■ Dictionnaire Vidal®.

■ Marquet P., Carpentier M., Milano G., Thyss A., Favre R., *Suivi thérapeutique du méthotrexate. In: Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments*, Collection Option/Bio, Ed Elsevier, Paris, 2004:223-235.