



RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE

Liberté
Égalité
Fraternité



PRÉVENIR ET GÉRER LES EFFETS INDÉSIRABLES

JANVIER 2022

FICHE MÉDICAMENTS

MÉTHOTREXATE

[MÉTHOTREXATE BELLON®]

Antimétabolite



Traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques

- Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau.

Si une dose est omise, ne pas prendre de double dose, pour compenser la dose oubliée.

Une mauvaise observance peut nuire à l'efficacité du traitement.

■ Dispensation en pharmacie de ville

- Tous les effets indésirables ne sont pas décrits dans cette fiche. Une information plus complète est disponible dans les « Résumé Caractéristique Produit » (RCP), disponibles sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- Plus d'informations sur les cancers, à destination des professionnels de santé et des patients sur : <http://e-cancer.fr/> rubriques « Professionnels de santé » et « Patients et proches ».
Déclarer les effets indésirables (professionnels de santé ou patients) auprès de l'ANSM sur : <http://www.ansm.sante.fr>
- Thésaurus des interactions médicamenteuses disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/referance/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>

Face à un événement indésirable survenant sous methotrexate, les autres étiologies qu'un effet de celui-ci ainsi que l'imputabilité des autres traitements pris par le patient sont à considérer. En cas d'événement indésirable sévère (grave) qui pourrait être imputé au traitement anticancéreux, le traitement peut

être suspendu et l'arrêt transitoire doit être confirmé par le médecin prescripteur dans les 24 heures. D'une façon générale, l'interruption provisoire ou définitive d'un traitement anticancéreux ainsi que les modifications de dose relèvent du médecin prescripteur.

Anémie

- Informer les patients des symptômes évocateurs : fatigue, essoufflement à l'effort, palpitations, pâleur.
- Identifier et traiter toute autre cause possible : carence en fer, déficit en vitamine B9 ou B12, infection ou inflammation, pertes sanguines, hémolyse...
- Traitement à envisager par l'équipe hospitalière si taux Hb < 10 g/dL : facteurs de croissance érythropoïétiques avec ou sans supplémentation en fer, transfusion sanguine. Objectif : atteindre un taux d'Hb entre 10 et 12 g/dL.

Neutropénie fébrile – fièvre ET taux de PNN < 0,5 G/L ou taux de globules blancs < 1 G/L = SITUATION D'URGENCE THÉRAPEUTIQUE

- Informer les patients :
 - prévention par hygiène rigoureuse, limitation contacts rapprochés avec les personnes infectées, port d'un masque chirurgical si lieux d'affluence ;
 - prise de température si sensation de sueurs ou frissons.
- Des médicaments peuvent masquer la fièvre : anti-inflammatoires, paracétamol...
- Si température auriculaire > 38,3 °C ou < 36 °C, ou = 38 °C deux fois à 1 heure d'intervalle : contacter d'urgence l'équipe hospitalière pour prévoir une NFS et un éventuel traitement antibiotique probabiliste large spectre.

Thrombopénie – bulles hémorragiques = SITUATION D'URGENCE THÉRAPEUTIQUE

- Informer les patients :
 - symptômes évocateurs : bulles hémorragiques intrabuccales, purpura, gingivorragie, rectorragie, hématomes ;
 - utiliser rasoir électrique et brosse à dents souple, éviter les activités à risque de saignement et la prise d'AINS.
- Injections intramusculaires formellement contre-indiquées.
- Si syndrome hémorragique cutané et a fortiori muqueux : information sans délai de l'équipe soignante hospitalière.
- Transfusion plaquettaire possible selon situation clinique et comorbidités.

Nausées et vomissements

- Informer les patients des mesures hygiéno-diététiques : éviter le tabac, boire avant ou après les repas, privilégier les boissons gazeuses fraîches, faire plusieurs petits repas, privilégier les aliments froids ou tièdes, éviter les repas lourds.
- Suivre poids, état d'hydratation, troubles hydroélectrolytiques, lésions buccales.
- Traitement : sétrons et corticoïdes peuvent être utilisés (anti-D2 : pas à privilégier en 1^{re} intention).
- Si vomissements non contrôlés et persistants – dégradation de l'état général – complications : contact indispensable avec l'équipe soignante hospitalière.

Diarrhées

- Déterminer le grade de la diarrhée. Exclure une cause infectieuse.
- Diarrhée non-complicquée (= grade 1-2 sans complication) : mesures hygiéno-diététiques (réhydratation, modifications du régime alimentaire) +/- traitement médicamenteux (solutés de réhydratation oraux, diosmectite¹, racécadotril). Lopéramide : 2^e intention, uniquement en l'absence d'infection.
- Diarrhée compliquée : interrompre le traitement pour résolution des symptômes.
- Diarrhée sanglante, persistante, fébrile ou compliquée : adresser le patient à l'équipe soignante hospitalière.
- Suivre le poids et l'état d'hydratation du patient. Le bilan électrolytique (notamment la kaliémie) et un suivi de la créatinine peuvent être nécessaires.

Toxicité hépatique

- Informer les patients des risques liés aux substances toxiques pour le foie.
- Conduite à tenir : adresser le patient auprès de l'équipe soignante hospitalière.

Thrombose veineuse profonde (TVP)

- Informer les patients des symptômes évocateurs de la TVP (gonflement unilatéral et/ou sensation de pesanteur et/ou douleur d'un membre, crampes inexpliquées au mollet, érythème le long d'un trajet veineux, gonflement de la face, du cou ou l'espace supra-claviculaire) et de l'embolie pulmonaire (dyspnée et douleur thoracique).
- Gestion : écho-doppler veineux en urgence, hémogramme, taux de céphaline activé, temps de prothrombine et taux de fibrine.
- Si forte suspicion de TVP et l'absence de contre-indication : débiter au plus vite le traitement anticoagulant, avant les résultats d'imagerie.

Toxicité cardiaque

- Informer les patients des symptômes évocateurs : palpitations, malaise, œdèmes, gêne respiratoire, essoufflement, douleur thoracique.
- Toxicité cardiaque : adresser le patient à l'équipe soignante hospitalière. Chimiothérapie : peut être suspendue en attente de l'avis de l'équipe hospitalière.

Atteinte du système nerveux central (SNC)

- Toxicité du SNC : adresser le patient à l'équipe soignante hospitalière.
- Les symptômes peuvent être différés par rapport à la prise de la chimiothérapie, et régresser de façon spontanée.

1. Mars 2019 : l'ANSM a recommandé de ne plus administrer de diosmectite aux enfants de moins de 2 ans. Consulter le site de l'ANSM.

Face à un événement indésirable survenant sous methotrexate, les autres étiologies qu'un effet de celui-ci ainsi que l'imputabilité des autres traitements pris par le patient sont à considérer. En cas d'événement indésirable sévère (grave) qui pourrait être imputé au traitement anticancéreux, le traitement peut

être suspendu et l'arrêt transitoire doit être confirmé par le médecin prescripteur dans les 24 heures. D'une façon générale, l'interruption provisoire ou définitive d'un traitement anticancéreux ainsi que les modifications de dose relèvent du médecin prescripteur.

Douleur

- Évaluation de la douleur : échelle visuelle analogique ou numérique. Échelles spécifiques selon âge des patients, physiopathologie, ou situations particulières.
- Douleur liée à la chimiothérapie : adresser le patient à l'équipe soignante hospitalière.

Toxicité cutanée

- Informer les patients : adapter son hygiène cutanée, se protéger du froid et du soleil.
- Dépister les éventuelles lésions cutanées suspectes.
- Avis spécialisé d'un dermatologue possible.

Toxicité des phanères – informer les patients

- Alopecie : peut apparaître tardivement et progressivement. Prévoir des accessoires capillaires (foulards, bandeaux), prothèse capillaire. Couper les cheveux courts avant le traitement. Lavage des cheveux à l'eau tiède avec shampoing doux en petite quantité, utiliser une brosse douce, éviter les sources de chaleur.
- Perte de cheveux totale : entretenir le cuir chevelu avec shampoing ou savon surgras, crème émolliente.

Inflammation des muqueuses buccales – informer les patients

- Éviter tabac, alcool, aliments chauds, durs, acides, épicés.
- Contrôle quotidien de la muqueuse buccale, brossage des dents à la brosse souple, bains de bouche sans alcool réguliers. Examens dentaires réguliers.
- Sécheresse buccale : boire, utiliser un spray humidificateur, lubrifier les lèvres.
- Stomatites : bains de bouche au bicarbonate de sodium, utilisation locale d'anesthésiques, d'antalgiques (voie générale possible) et de corticoïdes.

Toxicité rénale

- Informer les patients des symptômes évocateurs à surveiller : œdèmes, hématurie, dysurie.
- Conduite à tenir : adresser le patient à l'équipe soignante hospitalière.

DÉTECTER DES INTERACTIONS

Pour plus d'informations, se référer aux RCP des médicaments et au thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM.

Associations contre-indiquées

- Vaccin antiamarile : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.
- Probénécide, triméthoprime, phénylbutazone (y compris les formes locales), acide acétylsalicylique à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires (si le méthotrexate est utilisé à des doses supérieures à 20 mg par semaine) : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate.

Associations déconseillées

- Vaccins vivants atténués (sauf antiamarile) : risque de maladie vaccinale éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).
- Phénytoïne (et fosphénytoïne) : risque de survenue de convulsions ou risque de majoration de la toxicité ou perte d'efficacité du méthotrexate.
- AINS et dose méthotrexate > 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique. Respecter un intervalle d'au moins 12 heures entre l'arrêt ou le début d'un traitement par ketoprofène et la prise de méthotrexate.
- Pénicilline : augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate.
- Ciprofloxacine : augmentation de la toxicité du méthotrexate.
- Antisécrotoires inhibiteurs de la pompe à protons et dose méthotrexate > 20 mg/semaine : risque d'augmentation de la toxicité du méthotrexate.
- Acitrétine : risque de majoration de l'hépatotoxicité du méthotrexate.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- Antivitamine K : augmentation du risque thrombotique et hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR.
- Sulfamides antibactériens : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate. Dosage des concentrations plasmatiques de méthotrexate et adaptation posologique si nécessaire, pendant et après l'association.
- Acide acétylsalicylique à doses antiagrégantes plaquettaire et méthotrexate > 20 mg/semaine : majoration de la toxicité, notamment hématologique du méthotrexate. Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Acide acétylsalicylique à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires/autres AINS et méthotrexate ≤ 20 mg/semaine : majoration de la toxicité, notamment hématologique du méthotrexate. Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Ciclosporine : augmentation de la toxicité du méthotrexate et de la ciclosporine avec augmentation de la créatininémie : diminution réciproque des clairances des deux médicaments. Dosages des concentrations sanguines des deux médicaments et adaptation posologique si nécessaire pendant et après l'association.

Associations à prendre en compte

- Immunosuppresseurs (ciclosporine, everolimus, tacrolimus, sirolimus) : immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.
- Antisécrotoires inhibiteurs de la pompe à protons et méthotrexate < 20 mg/semaine : risque d'augmentation de la toxicité du méthotrexate s'il est utilisé à des doses ≤ 20 mg/semaine.
- Protoxyde d'azote : toxicité accrue. L'utilisation concomitante de protoxyde d'azote et de méthotrexate doit être évitée.

Interactions communes à tous les néphrotoxiques

- Autres médicaments néphrotoxiques (voir liste dans le RCP) : majoration du risque de néphrotoxicité. La surveillance biologique rénale doit être renforcée.



INFORMER VOTRE PATIENT

Ce que le patient doit signaler sans délai à son médecin

- Symptômes évocateurs d'une neutropénie fébrile - infection (exemples : température auriculaire > 38,3 °C ou < 36 °C, ou égale à 38 °C deux fois à 1 heure d'intervalle, frissons, sueurs, grave détérioration de l'état général ou signe d'appel infectieux).
- La neutropénie fébrile, qui est une situation d'urgence thérapeutique.
- Tout autre événement grave ou particulièrement gênant.

Contraception, grossesse et fertilité

- Se référer au RCP du médicament.
- Le méthotrexate est un puissant « tératogène » humain, associé à un risque accru d'avortements spontanés, de retard de croissance intra-utérine et de malformations congénitales en cas d'exposition pendant la grossesse.
- Les patients doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt.
- Un test de grossesse est nécessaire avant le début du traitement, ainsi qu'au cours du traitement si cela est jugé cliniquement pertinent. Avant le début du traitement, les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque de malformations associées au méthotrexate.



Informations générales

- Le patient doit signaler la prise de médicaments à l'ensemble des professionnels de santé.
- L'automédication n'est pas recommandée.



L'intégralité du référentiel est disponible sur le site de l'INCa

N° du médecin prescripteur :

ISBN : 978-2-37219-874-5 / ISBN NET : 978-2-37219-875-2

RÉF. FICMETHOTREXATE22

Les médicaments de cette classe pharmacologique ne sont pas interchangeables.