

 Département de Médecine Aiguë Service de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques	Date création V 1.0: 19.03.2020	Version 1.1
	Date version actuelle: 25.03.2020	
Rédacteurs : A. Simona, J Abdulcadir, C Van Delden	Approuvé par : C. Samer, groupe Guidelines COVID	
Méthotrexate et COVID-19 : évaluation pharmacologique		

A retenir

- Le méthotrexate (MTX), comme d'autres immunosuppresseurs, peut favoriser une infection nouvelle ou aggraver les symptômes lors de virose ou d'infection bactérienne. A ce jour, nous ne disposons pas d'évidence scientifique associant spécifiquement la prise de MTX et l'aggravation d'une infection à SARS-CoV2 (COVID-19).
- Les patients sous médicaments immunosuppresseurs rentrent dans la catégorie des personnes vulnérables.
- Les symptômes d'une infection pulmonaire à SARS-CoV2 peuvent être difficiles à distinguer d'une toxicité pulmonaire du MTX.
- Recommandations :
 - La prise au long cours de MTX à faible posologie (5 à 25 mg une fois par semaine) peut être raisonnablement poursuivie en l'absence de signes infectieux, d'autant plus qu'un arrêt brutal peut aggraver une maladie sous-jacente.
 - En cas de survenue de symptômes compatibles avec une infection à SARS-CoV2 (COVID-19) il est recommandé de discuter l'arrêt du traitement de MTX avec l'accord du médecin prescripteur.
 - L'administration de MTX à haute dose est à discuter au cas par cas.

Généralités

Le méthotrexate (MTX) est un médicament immunosuppresseur couramment utilisé pour le traitement des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, ainsi que pour plusieurs autres formes d'arthrites inflammatoires, de maladies auto-immunes ou encore de néoplasies. Son utilisation peut être associée à une variété d'effets indésirables de gravité variable qui est influencée par la posologie du traitement. Dans le cas par exemple de la polyarthrite rhumatoïde ou d'autres maladies auto-immunes, le MTX est administré au long cours à faible dose, généralement de 5 à 25 mg une fois par semaine, contrairement à son utilisation pour le traitement des maladies oncologiques où il peut être administré de façon cyclique à des doses de 1 gramme, voire davantage.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec le MTX aux doses habituellement utilisées pour le traitement de la PR mettent rarement en jeu le pronostic vital, contrairement aux posologies élevées utilisées dans le traitement des tumeurs malignes. Néanmoins, des atteintes hépatiques, pulmonaires et médullaires potentiellement mortelles peuvent être observées avec l'utilisation du MTX aussi bien à posologie faible qu'élevée.

Atteinte pulmonaire et méthotrexate

La toxicité pulmonaire du MTX est observée à la fois lors d'une utilisation à posologie faible et élevée. Elle peut être en lien avec une inflammation, une néoplasie ou encore une infection favorisée par l'immunosuppression induite par le MTX tout en sachant que, pour ce dernier point, d'autres traitements immunosuppresseurs (par exemple des corticostéroïdes) peuvent être prescrits de façon concomitante.

La toxicité pulmonaire peut se manifester par des symptômes aigus ou chroniques et elle est plus fréquente au cours de la première année de traitement (1). Une partie de la difficulté à différencier la toxicité pulmonaire directe du MTX d'une infection est liée aux symptômes non spécifiques exprimés par les patients dans ces deux cas, notamment une toux sèche ou productive, et une dyspnée, avec ou sans fièvre (2,3). Par ailleurs, certaines maladies sous-jacentes comme la PR peuvent aussi se manifester avec une atteinte pulmonaire ou être liées à des dysfonctions du système immunitaire qui rendent plus difficile d'évaluer le risque précis de complications liées spécifiquement à l'utilisation de MTX (4). Le degré de sévérité de la maladie traitée et les traitements concomitants qui sont prescrits compliquent encore l'évaluation de ce risque.

Il n'existe pas de recommandations claires concernant la poursuite ou l'arrêt d'un traitement de MTX en cas d'infection. La décision dépend notamment du type d'infection sous-jacente et des bénéfices perdus à l'arrêt du traitement. Dans ce contexte, certains auteurs suggèrent que le MTX peut être poursuivi même en présence d'une infection légère, sous-entendu une infection virale ne nécessitant pas d'antibiotiques, alors qu'il devrait être interrompu si le recours à ces derniers devient nécessaire (5).

Différents organismes, comme la ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR) et l'association australienne de rhumatologie, ont publié un message sur leur site internet le 17 mars 2020 en lien avec le COVID-19 (6,7). Elles indiquent que, en l'absence d'informations suffisantes sur le risque qu'engendrent ces médicaments en cas d'une telle infection, aucune interruption ou diminution de traitement n'est conseillée en l'absence de symptômes évocateurs d'une infection à SARS-CoV2 (COVID-19) ou en l'absence de notion de contagion. Par contre, la survenue de symptômes évocateurs d'infection (fièvre, symptômes respiratoires) ou un contact proche avec une personne infectée nécessitent de consulter un médecin.

Pour rappel, les patients sous médicaments immunosuppresseurs rentrent dans la catégorie des personnes vulnérables.

Considérations particulières : grossesses ectopiques

Selon les indications et contre-indications habituelles

(cf. <https://www.hug.services/system/files/gyneco/prive/g18-geu.pdf>), le méthotrexate peut être le traitement d'une grossesse ectopique à des doses variables selon la surface corporelle (de 50mg à 90mg).

En absence de fièvre et/ou symptôme respiratoire : le méthotrexate peut être administré

En présence de fièvre et/ou symptôme respiratoire, la patiente doit être testée pour le SARS-CoV-2 :

- Si le résultat du test est négatif : le méthotrexate peut être administré
- Si le résultat du test est positif pour le SARS-CoV-2 : un traitement alternatif (surveillance ou traitement chirurgical) sera proposé et par prudence, le méthotrexate devrait être un second choix. Cette situation devrait être discutée avec l'équipe du Service des Maladies Infectieuses au cas par cas.

Toute patiente avec une grossesse ectopique et traitée par méthotrexate en période d'épidémie COVID-19, doit être informée de la nécessité de consulter/appeler en cas d'apparition de fièvre et/ou symptôme respiratoire.

En cas de salpingotomie ou milking tubaire en en période d'épidémie COVID-19, une surveillance de la négativisation des beta-HCG seule est à préconiser. Le méthotrexate sera administré en post-opératoire seulement devant une cinétique des beta-HCG défavorables et selon ces mêmes recommandations.

Références :

1. Lateef O, Shakoob N, Balk RA. Methotrexate pulmonary toxicity. *Expert Opin Drug Saf.* 2005;4:723–30.
2. Kremer JM et al. Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis: A multicenter study with literature review. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1829–37
3. Imokawa S et al. Methotrexate pneumonitis: Review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J.* 2000;15:373–81.
4. Ibrahim A et al. Risk of Infection with Methotrexate Therapy in Inflammatory Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2018 Dec 21;8(1). pii: E15. doi: 10.3390/jcm8010015.
5. McLean-Tooke A et al. Methotrexate, rheumatoid arthritis and infection risk—what is the evidence?, *Rheumatology*, Volume 48, Issue 8, August 2009, Pages 867–871, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep101>
6. https://www.eular.org/eular_guidance_for_patients_covid19_outbreak.cfm
7. <https://arthritisaustralia.com.au/advice-regarding-coronavirus-covid-19-from-the-australian-rheumatology-association/>