



## Que faire en cas d'anomalies hépatiques et digestives ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis d'experts

L'hépatotoxicité spécifique du MTX est rare et probablement intriquée aux comorbidités hépatiques et est sans doute majorée par des co-médications (hydroxychloroquine, par exemple, ou d'autres hépatotoxiques à visée non rhumatologique. La biologie hépatique (ASAT/ ALAT/ GGT/ phosphatases alcalines) doit être systématiquement évaluée en début de traitement et répétée notamment en cas d'anomalies persistantes.

Avant toute prescription, peut être réalisé un test non invasif de fibrose surtout en cas d'hépatopathies pré-existantes ou de comorbidités hépatiques (alcool, diabète et obésité vecteurs de NASH ). Le Fibroscan (mesure ultrasonique de la dureté du foie) sera préféré au Fibrotest (combinaison de 5 marqueurs, dont les activités alpha-1 macroglobuline et Apolipoprotéine-A1 peuvent être surévaluées en cas d'inflammation ou d'atteinte ostéo-articulaire).

**Le méthotrexate est-il responsable d'une hépatotoxicité ? Si oui, de quel type ? Dans quelles affections ?**

### ● Le risque d'atteinte hépatique sous méthotrexate

La toxicité hépatique du MTX, en particulier le risque de fibrose au long cours, a été suggérée dans de nombreuses séries, pour la plupart anciennes, à une époque où **l'hépatite C** ou **la stéato-hépatite non alcoolique (NASH)** n'étaient pas connues. De nombreuses anomalies histologiques hépatiques ont été rapportées incluant stéatose macro-vacuolaire, cholestase, hyperplasie des cellules de Ito, inflammation portale, fibrose voire cirrhose. **La sévérité de ces lésions est associée à la durée du traitement mais de telles lésions sont observées aussi en l'absence de MTX** <sup>(1)</sup>. Il n'y a pas de cas d'hépatite fulminante imputable au MTX et les quelques cas d'hépatite aiguë sont probablement fortuits et majoritairement non imputables au MTX. Le risque de fibrose et de cirrhose est estimé à 1/1000 cas après 5 ans.

### ● La réévaluation du risque d'hépatotoxicité du méthotrexate

Dans les travaux plus récents, la fibrose hépatique semble moindre et l'effet toxique par lui-même remis en cause. La fibrose hépatique associée au MTX serait majoritairement celle des facteurs associés retrouvés chez les patients traités par MTX (consommation d'alcool, diabète et obésité) et surtout des hépatopathies auto-immunes associées à la pathologie (dermatologique, rhumatismale ou intestinale) justifiant le traitement : hépatites auto-immunes ou cholangites primitives. **La dystrophie des noyaux des hépatocytes, considérée comme spécifique du MTX, n'est observée que chez moins de 10 % des patients. Les cas de NASH ne sont pas associés aux lésions rapportées sous MTX (fibrose ou dystrophie des noyaux**

hépatocytaires) et sont donc considérés comme non spécifiques du MTX. Le fait que l'ensemble des anomalies observées soit indépendant de la dose de MTX invalide un lien entre anomalies hépatiques et MTX<sup>(2-4)</sup>.

### Recommandations pratiques : quand faut-il arrêter immédiatement le méthotrexate ?

Le MTX s'accompagne d'anomalies biologiques hépatiques dans 20 % des cas mais ne conduit à une suspension définitive que dans 3,7 % des cas<sup>(5)</sup>. Un traitement prolongé et l'âge sont les facteurs de survenue des anomalies biologiques hépatiques comme les comorbidités hépatiques (alcool, diabète et obésité vecteurs de NASH et hépatite virale)<sup>(6,7)</sup>.

Les recommandations des sociétés savantes sur le suivi hépatique des malades traités par MTX préconisent en premier lieu un suivi biologique régulier tous les mois pendant 3 mois puis toutes les 12 semaines ensuite<sup>(8-9)</sup>.

La toxicité du MTX est marquée par une élévation des transaminases ASAT (aspartate aminotransférase) et ALAT (alanine aminotransférase) : il est suggéré de réduire ou d'arrêter le MTX en cas d'anomalies biologiques persistantes.

#### ● Que faire en cas d'anomalie de la biologie hépatique avant l'initiation du méthotrexate ?

##### - En cas de pathologie hépatique avec dosages des ALAT ou ASAT > 1,5 x LSN (limite supérieure de la normale) mais < 5 x LSN

L'instauration d'un traitement par MTX est envisageable mais doit être effectuée avec précautions.

L'avis d'un hépatologue semble nécessaire pour préciser la cause et la sévérité de l'hépatopathie sous-jacente (métabolique, alcoolique, virale, surcharge hémochromatose ...).

La sévérité peut être évaluée par des tests non invasifs de fibrose (biochimiques et élastométriques) pour adapter la posologie.

Une surveillance systématique des transaminases est conseillée au minimum tous les 15 jours pendant les 3 premiers mois du traitement, puis au moins tous les 3 mois.

##### - En cas de dosages des ALAT ou ASAT > 5 X LSN

Le traitement par MTX n'est pas recommandé.

#### ● Que faire en cas d'apparition d'anomalie hépatique sous méthotrexate ?

##### - En cas d'élévation des ASAT/ ALAT entre 1,5 et 3 x LSN

La poursuite d'un traitement par MTX est envisageable mais doit être effectuée avec précaution. La surveillance des transaminases sera rapprochée au minimum tous les 15j.

En cas de normalisation du bilan, poursuite du MTX à l'identique. Si les anomalies persistent sur plusieurs prélèvements sans amélioration, on diminuera la dose de MTX.

En cas de majoration des anomalies, se posera la question du remplacement du MTX et l'avis d'un hépatologue semble nécessaire pour préciser la cause et la sévérité de l'hépatopathie sous-jacente et adapter la posologie.

● **- En cas d'élévation des ASAT/ ALAT > 3 X LSN**

On arrêtera le MTX (et tout autre médicament hépatotoxique) et on rapprochera la surveillance des transaminases tous les 15 jours.

Une diminution des ASAT/ALAT entre 1,5 et 3 x LSN permettra une reprise du MTX à demi-dose et l'absence d'amélioration à un arrêt définitif.

● **Que faire en cas d'hépatite virale ?**

- Pour les patients ayant une **hépatite B**, définie par une positivité de l'antigène HBs, aucun traitement pré-emptif n'est préconisé en cas de traitement par MTX seul.

- Si une **hépatite C** (anticorps anti-VHC détectés) active (ARN du VHC détectable en RT-PCR) est identifiée, les recommandations de 2012 sont en faveur de l'utilisation de l'étanercept (le stade d'hépatopathie n'étant pas précisé) <sup>(8)</sup> et celles de 2015 précisent que les patients avec polyarthrite rhumatoïde et hépatite C peuvent être traités de la même façon que ceux sans hépatite C, tout en évitant méthotrexate (ou léflunomide) au profit de la salazopyrine ou de l'hydroxychloroquine <sup>(4)</sup>.

● **Que faire en cas de NASH ?**

Il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation du MTX et on renforcera les mesures hygiéno-diététiques (régime alimentaire, 3 fois 45 minutes de sport hebdomadaire, réduction ou arrêt de l'alcool).

● **Que faire en cas d'hépatite auto-immune (syndrome de chevauchement et/ou cholangite biliaire primitive) ?**

La sévérité de la fibrose sera évaluée de façon conventionnelle (tests non invasifs de fibrose ou biopsie hépatique) et les traitements spécifiques appliqués (corticoïdes souvent suivis par l'azathioprine et acide urso-déoxycholique, respectivement). Elles ne contre-indiquent pas l'usage du MTX qui sera potentiellement associé.

● **Que faire en cas de cirrhose ?**

La biopsie peut rester indiquée si les tests non invasifs de fibrose ne sont pas concluants pour affirmer la cirrhose ou en cas de co-facteurs de risque de fibrose associés. Il est d'autant plus important de s'assurer du diagnostic de cirrhose que les recommandations de l'*American College of Rheumatology* (ACR) de 2008 contre-indiquent l'utilisation du MTX (et du léflunomide) en cas de cirrhose quel que soit le score de Child <sup>(2)</sup>.

En pratique, en l'absence de cirrhose, le MTX pourra être utilisé avec le suivi recommandé et une prise en charge multidisciplinaire pour le contrôle des comorbidités hépatiques.

### Méthotrexate et troubles digestifs : quelle prise en charge ? Quelle prévention possible ?

Le MTX peut être à l'origine de troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée), d'une stomatite ou d'aptes buccaux, liés à l'effet anti-prolifératif du produit. Les nausées peuvent être invalidantes et à l'origine d'une authentique aversion dans les jours suivant l'injection.

Les nausées peuvent être réduites par la prise d'acide folique à la posologie d'au moins 5 mg/sem : 5 mg le lendemain de l'injection est plus simple qu'1 mg par jour. Lorsque les nausées persistent, une diminution de posologie peut être suffisante pour les faire disparaître et les atténuer. L'utilisation de la voie parentérale semble également diminuer cet effet secondaire. C'est pourquoi en cas d'intolérance digestive, on passera à la voie sous-cutanée, et on discutera de l'intérêt de la réduction ou de la fragmentation des doses, en complément de la prise d'acide folique.

### Références

1. Hirten R, Sultan K, Thomas A et al. Hepatic manifestations of non-steroidal inflammatory bowel disease therapy. *World J Hepatol.* 2015;7:2716-28.
2. Saag KG, Teng GG, Patkat NM et al. American college of rheumatology 2008 recommendations for the use of non biologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2008;59:762-84.
3. Singh JA, Furst DE, Bharat A et al. 2012 update of the 2008 American college of rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:625-39.
4. Singh JA, Saag KG, Bridges L et al. 2015 American college of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1-26.
5. Ahern MJ, Smith MD, Roberts-Thomson PJ. Methotrexate hepatotoxicity: what is the evidence? *Inflamm Res.* 1998;47:148-51.
6. Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA et al. Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 1985;312:818-22.
7. Chan ES, Cronstein BN. Molecular action of methotrexate in inflammatory diseases. *Arthritis Res* 2002;4:266-73.
8. Singh JA, Furst DE, Bharat A et al. 2012 update of the 2008 American college of rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:625-39.
9. Cronstein BN, Naime D, Ostad E. The antiinflammatory mechanism of methotrexate. Increased adenosine release at inflamed sites diminishes leukocyte accumulation in an in vivo model of inflammation. *J Clin Invest.* 1993;92:2675-82.