

Liste exhaustive des effets indésirables du méthotrexate

· Toxicité hématopoïétique : Elle doit être recherchée avec soin car sa présence peut constituer le premier signe d'une toxicité générale. Il s'agit d'une toxicité médullaire entraînant une thrombopénie, une leuconéutropénie, plus rarement une anémie, une agranulocytose ou une pancytopenie. Il est donc indispensable de contrôler la numération-formule sanguine et le taux de plaquettes pour surveiller le traitement.

De rares cas de leucémie aiguë précédés ou non d'un état préleucémique ont été rapportés chez des malades recevant du méthotrexate associé à des agents alkylants ou des inhibiteurs de la topoisomérase II.

De rares cas de lymphomes ont été rapportés.

Très rare : syndrome lymphoprolifératif.

· Toxicité rénale : elle se manifeste par une augmentation de la créatinine pouvant évoluer vers une insuffisance rénale irréversible (par nécrose tubulaire et précipitation sous forme de cristaux en cas d'administration de fortes doses).

· Toxicité hépatique : elle se traduit initialement par une augmentation des transaminases, le plus souvent réversible. Il a été cependant décrit des cas d'atteinte hépatique, de fibrose ou de cirrhose hépatique lors de traitement au long cours, lors d'utilisation de fortes doses ou lors d'irradiation hépatique.

· Toxicité digestive : nausées, vomissements, douleurs abdominales, anorexie, diarrhée, stomatite.

· Toxicité cutanéomuqueuse : éruption cutanée, érythème des extrémités, chute de cheveux. Photosensibilité. Ulcérations cutanées et muqueuses, à traiter par soins locaux ou généraux quand elles sont très étendues.

De rares cas de dermatoses bulleuses et de vascularite ont été rapportés.

Des réactions bulleuses sévères telles qu'un érythème polymorphe, un syndrome de Stevens-Johnson, et une nécrolyse épidermique toxique (ou syndrome de Lyell) ont été rapportées.

· Manifestations allergiques : exceptionnellement réactions allergiques : urticaires, œdème de Quincke, voire choc anaphylactique.

· Toxicité pulmonaire : pneumopathies interstitielles, infectieuses ou immunoallergiques. Le signe d'appel est souvent la toux. Il est nécessaire d'arrêter le traitement et d'effectuer de façon urgente des explorations pour classer cette pneumopathie : en effet, s'il s'agit d'une pneumopathie immunoallergique le traitement par méthotrexate ne pourra pas être réintroduit. Exceptionnellement, des cas de fibrose pulmonaire ont été rapportés.

Fréquence indéterminée : hémorragie alvéolaire pulmonaire (effet indésirable rapporté lorsque le méthotrexate est utilisé pour des indications rhumatologiques ou apparentées).

- Manifestations toxiques générales sévères : l'ensemble des signes précédemment cités peuvent se cumuler et être très intenses mettant alors en jeu le pronostic vital. Le patient présente alors une érythrodermie généralisée, puis une ulcération cutanée ou muqueuse touchant l'ensemble du tractus digestif.

- Neurotoxicité : aux faibles doses, de rares patients ont rapporté des troubles cognitifs légers et transitoires, des troubles de l'humeur ou des dysesthésies crâniennes.

Les troubles neurologiques sont le plus souvent réversibles sans séquelles mais peuvent être définitifs (en particulier chez des sujets ayant préalablement reçu une irradiation du SNC).

Il a été rapporté des leuco-encéphalopathies incluant une leuco-encéphalopathie postérieure réversible.

- Infections : comme pour tous les autres produits immunosuppresseurs, le méthotrexate peut augmenter la sensibilité aux infections, y compris les infections opportunistes.

- **Affections vasculaires** : accidents thromboemboliques (incluant thrombophlébite, embolie pulmonaire, thrombose artérielle, thrombose cérébrale ou thrombose veineuse profonde mais non limités à celles-ci).

- **Affections cardiaques** : péricardite, épanchement péricardique.

- **Anomalies congénitales musculosquelettiques et du tissu conjonctif** : ostéonécrose de la mâchoire (secondaire au syndrome lymphoprolifératif) (fréquence indéterminée).

- Autres : hyperthermie, aménorrhée, azoospermie, perte de la libido, impuissance, nodules rhumatoïdes, ostéopathies telles que douleurs osseuses, ostéoporose et fractures de fatigue.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.