

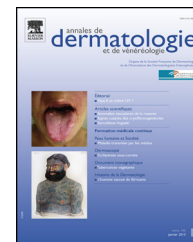


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



THÉRAPEUTIQUE

Utilisation du méthotrexate en dermatologie pédiatrique



Use of methotrexate in pediatric dermatology

J. Mazereeuw-Hautier, C. Uthurriague*

Service de dermatologie, CHU Toulouse-Larrey, 24, chemin de Pourvoirville, 31400 Toulouse, France

Reçu le 10 mai 2015 ; accepté le 8 septembre 2015
Disponible sur Internet le 24 décembre 2015

Introduction

Le méthotrexate (MTX) est un médicament bien connu car utilisé en médecine depuis plus de 50 ans. C'est un médicament peu coûteux et facilement disponible. Hormis son utilisation en cancérologie, il est utilisé pour ses propriétés anti-inflammatoires dans le traitement des maladies rhumatologiques (arthrite juvénile idiopathique [AJI]) mais aussi gastro-entérologiques (traitement de 2^e intention dans les maladies inflammatoires du tube digestif) et dermatologiques (psoriasis, sclérodémie localisée, pelade, dermatite atopique). De manière générale en dermatologie, la prescription d'un traitement systémique est souvent crainte par le prescripteur et retardée, comme on l'a montré dans le psoriasis de l'adulte [1]. La prescription chez l'enfant est moins fréquente que chez l'adulte, tout d'abord car les maladies y sont plus rares mais aussi en raison d'une absence d'habitude de la part des prescripteurs et de peurs vis-à-vis de la toxicité du médicament.

Le but de cet article est de présenter en dermatologie pédiatrique les indications de ce médicament, les effets

indésirables à court, moyen et long termes, la conduite à tenir pour l'initiation et le suivi du traitement.

Pour cela, a été réalisée une revue de la littérature ainsi qu'une lecture du VIDAL pour les 4 spécialités : Novatrex®, Métoject®, Imeth®, Méthotrexate®.

Les éventuelles recommandations énoncées dans cet article sont à interpréter avec précaution, et ce pour plusieurs raisons. Tout d'abord, il n'existe qu'un petit nombre de publications, dont la qualité méthodologique est variable (rares études contrôlées et randomisées). Parfois, il n'existe que des données adultes, non transposables à l'enfant en raison de différences concernant le métabolisme du MTX [2], les caractéristiques des maladies et les facteurs d'environnement (par exemple : alcool, médicaments, infections virales). De plus, l'essentiel des données provient de revues de rhumatologie et de gastro-entérologie, rarement de revues de dermatologie. Les données sur le MTX concernent donc des pathologies dont les caractéristiques et les facteurs associés ne sont pas les mêmes que ceux des maladies inflammatoires dermatologiques. Enfin, les schémas thérapeutiques varient entre une maladie inflammatoire dermatologique et une AJI ou une maladie de Crohn (par exemple : durée de traitement plus courte en dermatologie). Quant à la lecture du VIDAL, elle n'apporte pas de données pédiatriques ou dermatologiques. Les données y

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : claireuthurriague@hotmail.fr (C. Uthurriague).

sont parfois contraires à celles émises par les auteurs dans les recommandations de la littérature et ne sont pas actualisées.

Généralités sur le MTX

Le mécanisme d'action du MTX est mal connu et complexe. Après passage plasmatique, le MTX entre dans la cellule pour agir sur les enzymes intervenant dans le métabolisme des folates et de la pyrimidine, essentiels pour la synthèse de l'ADN et de l'ARN et donc de la prolifération cellulaire. Le MTX stimule également la production par les monocytes d'adénosine (agent anti-inflammatoire) [3]. Le MTX a donc à la fois un effet anti-prolifératif et un effet anti-inflammatoire.

La prise de MTX à faible dose entraîne l'augmentation de l'homocystéine qui justifie une supplémentation en vitamine B9 : acide folique ou folinique (l'acide folinique est l'état réduit ou tétrahydrogéné de l'acide folique). Cette supplémentation en vitamine B9 permet de diminuer les effets toxiques potentiels du méthotrexate. Concernant le choix entre l'acide folique et l'acide folinique, l'acide folique est utilisé préférentiellement du fait de son moindre coût.

La demi-vie du MTX est de 6–7h, mais les concentrations intracellulaires du MTX et de son métabolite (7-hydroxyméthotrexate) restent dosables pendant 1 semaine, d'où une administration hebdomadaire. Les dosages intracellulaires ou sériques du MTX ou de son métabolite ne sont pas disponibles en pratique clinique. Certains auteurs ont cependant montré la possible corrélation entre le taux du MTX polyglutamate et la réponse au traitement [4].

Concernant le métabolisme du MTX, il implique de nombreux transporteurs et enzymes (notamment *DHFR* et *MTHFR*) qui peuvent influencer l'efficacité et la toxicité du médicament. À ce jour, certains auteurs évoquent une association possible entre certains variants génétiques de *MTHFR* et une toxicité hépatique du MTX [5,6].

Le MTX est administré par voie orale le plus souvent, mais peut être également administré par voie parentérale (sous-cutanée notamment).

L'élimination du MTX est rénale pour plus de 80% et s'accumule en cas d'insuffisance rénale. Il est à noter que l'enfant a une meilleure clairance rénale que l'adulte.

Les contre-indications principales du MTX sont l'insuffisance rénale sévère, l'insuffisance hépatique sévère, les infections sévères chroniques actives, la prise d'alcool régulière (peut concerner un adolescent), et l'absence de contraception (chez une adolescente en âge de procréer).

Concernant les interactions médicamenteuses, le VIDAL fournit une liste de médicaments contre-indiqués, déconseillés ou nécessitant une surveillance, en particulier en raison d'une diminution du débit de filtration glomérulaire. Parmi les médicaments cités et utilisés en pédiatrie, on peut noter la phénytoïne, le kétoprofène, les anti-inflammatoires, l'aspirine, certains antibiotiques (pénicillines, ciprofloxacine, sulfamides anti-bactériens). Cependant, certaines associations ne sont contre-indiquées que pour des doses élevées de MTX, non utilisées en dermatologie.

Les indications du MTX en dermatologie pédiatrique

Le MTX en France n'a l'AMM pour aucune des indications de dermatologie pédiatrique dans lesquelles il est utilisé (sclérodermie, pelade, dermatite atopique, psoriasis). Chez l'adulte, la seule AMM du MTX en dermatologie concerne le psoriasis sévère.

Utilisation du MTX dans le psoriasis de l'enfant

Le psoriasis commence fréquemment dans l'enfance. En cas de psoriasis modéré à sévère, atteignant plus de 10% de la surface corporelle, un traitement systémique doit être discuté. L'efficacité du MTX a été montrée, notamment dans une revue systématique incluant 52 enfants atteints de psoriasis [7] et proposant le MTX comme traitement systémique de 1^{re} intention (même si le nombre de patients dans les études reste faible et le niveau d'évidence bas). Par contre, en cas de psoriasis pustuleux ou d'érythrodermie, c'est l'acitrétine (Soriatane®) qui semble indiqué en 1^{re} intention. Les autres traitements systémiques possibles chez l'enfant sont la ciclosporine, l'étanercept, l'acide fumarique (non disponible en France) et l'adalimumab qui a récemment obtenu l'AMM à partir de 4 ans.

Utilisation du MTX dans la dermatite atopique de l'enfant

La dermatite atopique est une pathologie très fréquente de l'enfant. Les formes sévères (poussées fréquentes et/ou SCORAD > 40 et/ou résistance à un traitement local bien conduit) doivent amener à discuter la mise en place d'un traitement systémique. Seules 2 études ont été réalisées concernant le MTX dans cette indication, toutes deux suggèrent une efficacité. La première étude, randomisée et non contrôlée, a inclus 40 grands enfants (moyenne d'âge de plus de 11 ans) présentant une dermatite atopique sévère (SCORAD > 55) [8]. L'efficacité du MTX était comparable à celle de la ciclosporine, avec une diminution du SCORAD d'environ 25 points. Le dosage de MTX était le même pour tous les patients et non dépendant du poids (7,5 mg/semaine). Les auteurs rapportaient un effet prolongé du MTX, en moyenne de 20 semaines et pouvant aller parfois jusqu'à 9 mois. La 2^e étude est une étude rétrospective de 25 enfants présentant une forme clinique particulière à type d'eczéma nummulaire réfractaire [9]. Un pourcentage de 64% des enfants était blanchi après une période moyenne de 10,5 mois.

Utilisation du MTX dans la pelade de l'enfant

La prévalence de la pelade est de 0,1% et le risque de développer une pelade au cours de la vie de 1,7% [10]. Les cas pédiatriques représentent environ 20% des cas. La pelade n'est pas une maladie grave mais les formes sévères, en particulier chez l'adolescent, s'accompagnent habituellement d'une altération de la qualité de vie [11], justifiant parfois de proposer un traitement. Il n'existe dans la littérature qu'une série d'enfants atteints de pelade et traités par MTX. Il s'agit d'une série rétrospective française rapportée par notre équipe [12]. Cette série comprend 14 enfants (8 filles,

6 garçons), d'âge médian 14,7 ans, présentant une pelade depuis 5,7 ans environ. Ces enfants ont été traités pendant une durée médiane de 14,2 mois avec du MTX une fois par semaine, à la dose médiane maximale de 18,9 mg/semaine (15 à 25 mg/semaine). Parmi les 13 patients évaluables, une efficacité (repousse > 50%) était observée chez 5 d'entre eux, alors qu'un échec était constaté pour les 8 autres patients. Le suivi à long terme (4 ans) montrait que parmi les 5 enfants ayant eu un succès seuls 2 restaient en succès. Aucune repousse n'était observée chez les 8 patients en échec [13].

Utilisation du MTX dans la sclérodémie linéaire (morphée) de l'enfant

L'incidence de la sclérodémie linéaire a été estimée chez l'enfant à 0,4 à 1/100 000 individus [14]. La pathologie commence en moyenne vers l'âge de 7,6 ans [15]. Le risque élevé de séquelles en l'absence de traitement justifie sa mise en place précoce. Piram et al., dans leur série rétrospective de 52 enfants (dont 24 traités par MTX), observent que tous les patients sauf un avaient des séquelles esthétiques et que 38 % présentaient des limitations fonctionnelles [15].

Concernant les thérapeutiques possibles, le choix diffère selon la spécialité du prescripteur, les dermocorticoïdes et la photothérapie étant plus utilisés par les dermatologues (qui verraient des formes moins sévères) que par les rhumatologues [16].

On note dans la littérature plusieurs publications sur l'utilisation du MTX dans la sclérodémie linéaire de l'enfant. La plupart sont des séries rétrospectives incluant un petit nombre de patients (10–31) [15, 17–20]. Les corticoïdes systémiques sont constamment associés au départ, les schémas de traitement sont variables, et les critères d'efficacité sont hétérogènes et non validés. Les auteurs concluent à une amélioration clinique chez la plupart des patients.

En ce qui concerne les études prospectives, Torok et Arkachaisri ont réalisé une petite étude non contrôlée ayant inclus 35 patients atteints d'une sclérodémie en phase active et traités par MTX (1 mg/kg/semaine) pendant 3 ans (associé initialement à des corticoïdes systémiques à 2 mg/kg/jour) [21]. Tous ont présenté une amélioration clinique. Zulfian et al., dans une étude prospective randomisée, contrôlée en double insu, ont comparé une prise orale de MTX (15 mg/m²) à un placebo pour une durée de traitement de 12 mois [22]. Les 2 groupes ont reçu également des corticoïdes systémiques (1 mg/kg/jour) pendant les 3 premiers mois. Il existait une différence d'efficacité statistiquement significative entre le groupe traité et le groupe placebo. Une évaluation des sujets traités par MTX était réalisée à distance [23] : Parmi les 65 patients traités par MTX, 48 (73,8 %) étaient répondeurs dont 35 (72,9 %) maintenaient une rémission clinique après 25 mois en moyenne. Dix patients (15,4 %) présentaient, par contre, une rechute 24 mois après le début du MTX.

Un groupe d'experts (rhumatologues et dermatologues) a établi un plan standardisé de traitement et d'évaluation de la sclérodémie linéaire de l'enfant dans lequel ils recommandent la prescription du MTX dans cette pathologie [24].

En conclusion, le MTX a montré son efficacité dans les sclérodémies sévères et actives, ce qui est aussi notre expérience clinique. Cependant, la sclérodémie est une maladie à évolution longue, avec des périodes de quiescence et des périodes de réactivation possible, et ce sur des périodes prolongées, le plus souvent supérieures à 8 ans et parfois de 20 ans [15]. Il faut donc garder à l'esprit que le MTX n'est qu'un traitement suspensif, il permettra d'éviter ou de limiter les séquelles, selon la précocité d'introduction.

Les effets indésirables du MTX

En règle générale, la fréquence et la sévérité des effets indésirables d'un traitement dépendent de la dose, du mode d'administration, de la durée d'exposition et possiblement du type de maladie et des traitements associés.

Les effets à court terme

Les effets indésirables à court terme dus au MTX sont bien connus et comprennent principalement les troubles digestifs et les anomalies du bilan hépatique. Leur fréquence est difficile à définir car les études sont souvent rétrospectives, portent sur des pathologies différentes et utilisent des schémas thérapeutiques différents (dose, prise d'acide folique/folinique, association à des corticoïdes par voie systémique, etc.).

L'effet indésirable à court terme le plus fréquemment rapporté, toutes pathologies confondues (rhumatologiques, gastro-entérologiques ou dermatologiques [7]), est la survenue de troubles digestifs à type de nausées/vomissements/aversion pour le MTX. Cet effet indésirable est rapporté dans toutes les études mais sa fréquence reste incertaine. Cette dernière pourrait atteindre la moitié des enfants, comme montré dans 2 enquêtes (une première réalisée auprès de 171 mères d'enfants atteints d'AJI traitée par MTX [25], une seconde réalisée dans la même pathologie auprès de 297 enfants [26]). La fréquence de ces effets digestifs pourrait être influencée par certains paramètres comme le jeune âge [25] ou l'administration sous-cutanée [25, 26] (études réalisées dans l'AJI). Malgré leur fréquence, ces effets indésirables digestifs conduisent rarement à un arrêt du traitement. Afin de limiter leur survenue, on peut proposer la prescription de médicaments anti-émétiques ou des méthodes de relaxation [27], dont l'efficacité n'a cependant pas été évaluée. Chez l'enfant, l'administration d'acide folinique pourrait diminuer la survenue de ces effets indésirables digestifs [28].

Le deuxième effet indésirable à court et moyen termes est la survenue d'une augmentation des transaminases [7]. Dans les maladies inflammatoires du tube digestif, une revue systématique/méta-analyse de 2014 trouve des anomalies hépatiques biologiques chez un enfant sur 10, conduisant à l'arrêt du traitement dans la moitié des cas [29].

Deux études suggèrent que l'acide folinique limiterait/préviendrait l'augmentation des transaminases dans l'AJI traitée par MTX [28, 30]. Selon les recommandations émises pour l'AJI [27], en cas d'augmentation des transaminases à plus de 2 fois la normale, il faut interrompre le MTX jusqu'à normalisation. Si les anomalies persistent, on peut proposer d'ajouter de l'acide folique. En cas d'événements

récurrents, il est recommandé de stopper définitivement le MTX [27,31]. Chez l'adulte, une supplémentation en acide folique ou folinique semble diminuer la toxicité hépatique du méthotrexate [32,33].

Il existe une augmentation de la susceptibilité aux infections lors d'un traitement par MTX. En réalité, les infections sont peu rapportées dans la littérature et l'imputabilité du MTX est parfois douteuse, notamment en cas de traitement concomitant (corticoïdes par voie systémique) [12]. Dans une étude rétrospective portant sur 62 enfants traités par MTX pour une maladie inflammatoire rhumatologique pour une durée minimale de 3 ans, il est rapporté la survenue de 4 infections bactériennes et 8 infections virales (dont 6 varicelles) [34]. En cas de survenue d'une varicelle, il est recommandé d'interrompre le traitement et de discuter la prescription d'aciclovir ou d'immunoglobulines en fonction de l'immunité [27].

Concernant la fatigue, fréquente en pratique clinique chez l'adulte, elle n'est pas fréquemment rapportée chez l'enfant [35].

La toxicité hématologique est rarement observée avec le MTX (macrocytose, leucocytopenie, thrombocytopenie). Il n'y a pas de données de prévalence chez l'enfant (elle est trouvée dans 1 à 3% des cas chez l'adulte). En cas de toxicité, on peut proposer de diminuer la dose du MTX et d'administrer de l'acide folique. Le traitement doit être arrêté si les globules blancs sont $< 3000/\text{mm}^3$, les neutrophiles $< 1500/\text{mm}^3$ et les plaquettes $< 100\,000/\text{mm}^3$ [27].

Concernant la toxicité pulmonaire, on note uniquement un cas clinique mal documenté [36]. Dans les études prospectives, il n'est pas observé d'anomalie lors des EFR [37]. Il faut surtout garder à l'esprit que des symptômes pulmonaires doivent en premier lieu faire évoquer une pneumopathie infectieuse. La pneumopathie d'hypersensibilité semble rare chez l'enfant (chez l'adulte, elle est plus fréquemment trouvée en cas de facteurs de risque comme une pathologie pulmonaire préexistante) [38].

Les effets à long terme

La fibrose hépatique

Il ne semble pas exister de développement de fibrose lors d'un traitement prolongé, contrairement à l'adulte où les facteurs associés sont différents (alcool ou médicaments notamment). Des biopsies du foie ont été réalisées dans une cohorte de 14 enfants atteints d'AJI ayant reçu une dose cumulative importante de MTX sur plusieurs années [39]. Il n'existait aucune fibrose significative mais 13 biopsies (93%) étaient classées en stade I et une en stade II (7%). À noter que 2 patients avaient une consommation d'alcool.

Les tumeurs

Il existe quelques cas cliniques rapportés d'enfants atteints d'AJI et ayant développé des lymphomes sous MTX (4 lymphomes de Hodgkin, 1 lymphome non hodgkinien) [40].

Cas particulier de la tératogénèse

L'exposition au MTX de la 6^e à la 8^e semaine de grossesse peut entraîner des malformations fœtales. À l'inverse, des femmes enceintes exposées au MTX pendant la grossesse ont

donné naissance à des enfants indemnes de toute malformation. Les adolescentes en âge de procréer doivent donc prendre des mesures contraceptives. De plus, il faut garder à l'esprit que les contraceptifs oraux modifient la biodisponibilité du MTX, justifiant une surveillance attentive et peut-être plus rapprochée.

Concernant la fertilité, sur le site du CRAT (Centre de référence sur les agents tératogènes; <http://www.lecrat.org/>), il n'est rien signalé pour l'enfant. Chez l'homme adulte, les données publiées concernant les effets du méthotrexate sur la fertilité masculine sont divergentes. Certaines études font état d'une oligo- ou azoospermie réversible à l'arrêt du traitement chez des patients traités par méthotrexate seul (psoriasis) ou associé à d'autres cytostatiques (cancers). D'autres études ne retrouvent pas ces effets. Pour la femme adulte, aucun élément ne semble évoquer une répercussion du méthotrexate sur la fertilité féminine, en particulier aux posologies immunosuppressives.

La prescription du MTX

Les freins à la prescription

La méconnaissance ou l'absence d'habitude à manier les traitements systémiques par le dermatologue en limite leur prescription [43].

Quelle voie d'administration choisir ?

Le choix de la voie d'administration du MTX pourrait avoir une influence à la fois sur l'efficacité du traitement et sur la survenue des effets indésirables. Il n'y a pas d'étude dans les pathologies inflammatoires dermatologiques de l'enfant qui permette de répondre à cette question, tant en termes d'efficacité qu'en termes de tolérance. Les données dans d'autres pathologies sont controversées.

Il a été montré que la biodisponibilité du MTX par voie parentérale ou orale était la même pour une dose inférieure à $15\text{ mg}/\text{m}^2$. Par contre, en cas de dosage supérieur, il existerait une meilleure biodisponibilité et une tolérance meilleure par voie parentérale [41,42].

Dans l'AJI, les études apportent des données divergentes. Une étude réalisée en Allemagne à partir de registres de 411 patients traités par MTX (avec utilisation concomitante de corticoïdes systémiques) conclut à une supériorité de la voie sous-cutanée en termes d'efficacité et de fréquence des effets indésirables (27% versus 32%) [43]. Cependant, les auteurs notaient plus d'arrêt de traitement pour effets indésirables lors d'une administration sous-cutanée versus orale (11% versus 5%). Dans l'étude de Bulatović et al. [26], il existait plus de patients intolérants au MTX en cas d'administration sous-cutanée que par voie orale (67,5% versus 44,5%).

Chez l'enfant, en pratique, il faut garder à l'esprit que l'injection douloureuse est mal perçue et peut faire peur, voire être responsable de phobie [25]. D'après les recommandations dans l'AJI, il semble plus approprié chez l'enfant de commencer par la voie orale [27]. Concernant l'administration orale, elle n'est cependant pas facile en l'absence de forme galénique adaptée à l'enfant. Si l'enfant

ne sait pas avaler les comprimés, ces derniers doivent donc être pilés ou dissous dans un peu d'eau avant ingestion, si nécessaire mélangés à un autre aliment.

Quel dosage choisir ?

Les doses rapportées dans les études sont difficiles à comparer car elles sont soit en mg/m², soit en mg/kg ou parfois à dose fixe (indépendamment du poids de l'enfant). En rhumatologie, il est conseillé une dose de départ de 10–15 mg/m²/semaine [25,44]. Si nécessaire cette dose peut être augmentée à 20 (grade IA) [27]. En gastro-entérologie, des doses similaires sont recommandées [29]. Il n'existe pas de recommandations en dermatologie pédiatrique mais on peut proposer une dose de 10 mg/m²/semaine. Dans la littérature, on note des doses allant de 0,2 à 0,4 mg/kg/semaine dans le psoriasis [45], des doses de 10 mg/m²/semaine dans la pelade [12] et de 0,3 à 0,5 mg/kg/semaine [19] dans la sclérodémie localisée.

Nous rappelons qu'il est recommandé de préciser sur l'ordonnance le jour de la prise de médicament, et ce afin d'éviter l'erreur dangereuse d'une prise quotidienne et non hebdomadaire. De même, une ordonnance chez un enfant doit toujours comporter le poids.

Quel traitement associé ?

Les corticoïdes par voie systémique

Dans la littérature, ils sont utilisés initialement chez tous les patients traités par MTX pour une sclérodémie et chez la plupart des patients traités pour une pelade, mais non chez les patients atteints de psoriasis ou de dermatite atopique. L'intérêt de l'association des corticoïdes n'est pas établi, notamment en termes d'efficacité. Selon Fitch et al. dans la sclérodémie localisée de l'enfant, la rapidité d'action est identique avec ou sans corticoïdes (2 mois pour l'association des 2 versus 2,25 mois pour le MTX seul) [20].

Acide folique (ou acide folinique)

L'efficacité du MTX dans l'AJI ne serait pas affectée par la prise d'acide folique [46] (données issues d'une petite étude de 19 enfants, design en *cross-over*, randomisée, contrôlée, double insu contre placebo, comparant sur une période courte de 13 semaines, un groupe avec ou sans prise d'acide folique [1 mg/j] associé au MTX).

L'administration d'acide folique permettrait par contre de diminuer les effets indésirables digestifs et hépatiques (cf. paragraphe « Les effets indésirables du MTX »).

Selon Niehues et al. [27], il n'y a pas de recommandations pour une prise systématique d'acide folique. Par contre, en cas de survenue d'effets indésirables, une prescription d'acide folique à la dose de 1 mg/j (ou dose de 25% du dosage de MTX), et ce 24–48 h après la prise de MTX, est conseillée.

Il est à noter que la prise d'acide folique ou folinique est recommandée dans le VIDAL.

On peut donc recommander une prise d'acide folique ou folinique en association au méthotrexate. L'acide folique, moins cher, est plus fréquemment utilisé. La posologie pourra être adaptée en fonction de l'efficacité et de la tolérance du traitement.

Quel est le délai de réponse attendu ?

Rahman et al., dans une étude rétrospective portant sur 46 enfants atteints de dermatite atopique ou de psoriasis, ont montré une réponse clinique en 3 mois pour 60% des enfants et jusqu'à plus de 6 mois pour une minorité [4].

On peut retenir de manière générale que le méthotrexate a un délai de réponse assez long (environ 3 mois) mais une réponse en général plus prolongée, notamment par rapport à la ciclosporine [8].

Quelle est la durée du traitement ?

Il n'existe pas de recommandations concernant la durée du traitement et il faut garder à l'esprit que le MTX est un traitement suspensif. La durée du traitement dépend de la pathologie et son histoire naturelle, de la réponse clinique et de la tolérance. Dans la pelade, les auteurs proposaient, en cas de réponse, un traitement de 18 mois. Dans la sclérodémie localisée, dans l'article de Christen-Zaech et al. [19], les patients étaient traités pour une durée de 19,9 mois en moyenne. Il n'y a pas de durée de traitement proposée dans le psoriasis ou dans la dermatite atopique.

Recommandations pour la conduite du traitement

En l'absence de recommandations en dermatologie pédiatrique, on peut prendre modèle sur les recommandations établies pour maladies inflammatoires rhumatologiques de l'enfant [27,31]. Comme expliqué dans l'introduction, les données ne sont probablement pas extrapolables en totalité. Nous rappelons également que le méthotrexate n'a l'AMM pour aucune des indications dans lesquelles il est utilisé en dermatologie pédiatrique.

Initiation du traitement par MTX

Elle doit être réalisée par un médecin expérimenté [27] et doit comporter un bilan préalable. Le bilan recommandé par Beukelman et al. en 2014 est plus allégé que celui recommandé par Niehues et al. en 2005 [27]. Ce bilan comprend : créatinine, NFS, plaquettes, enzymes hépatiques. Il est recommandé également de doser les sérologies hépatiques B et C en cas de facteurs de risque [27,31]. Uniquement en cas d'antécédents particuliers, il faut discuter la réalisation d'une échographie abdominale, d'un ECG et d'épreuves fonctionnelles respiratoires [27]. Des vaccinations sont conseillées (cf. paragraphe « Les vaccinations »). Dans le VIDAL, le bilan initial recommandé varie selon les spécialités et ne distingue pas l'enfant et l'adulte.

Suivi du traitement par MTX

La fréquence des bilans de surveillance pourrait être plus faible que chez un adulte car les effets indésirables chez l'enfant sont moins fréquents [27]. On peut conseiller de répéter le bilan initial (sauf les sérologies) à la fréquence suivante : contrôle 1 mois après le début de traitement puis tous les 3 à 4 mois si la dose est stable. En cas d'augmentation de dose, un contrôle doit être fait 1 mois

après l'augmentation puis tous les 3 à 4 mois. Ces mesures doivent être faites 1 à 2 jours avant le jour de la prise hebdomadaire.

La fréquence de surveillance du bilan recommandé dans le VIDAL varie selon les spécialités (au minimum une fois par mois au début) et ne distingue pas l'enfant ou l'adulte.

Il n'y a pas de recommandations pour un dépistage d'une éventuelle fibrose. Les différents biomarqueurs sériques de fibrose comme l'acide hyaluronique, N-terminal propeptide du collagène III, scores et algorithmes (Fibrotest, Hepatoscore, etc.) ou la réalisation de fibroscanner (*magnetic resonance elastography*) n'ont pas été étudiés chez l'enfant, contrairement à chez l'adulte [47].

En cas d'infection, on peut recommander de consulter un pédiatre.

En cas de la chirurgie prévue, il n'est pas utile d'interrompre le MTX avant et après la chirurgie. Par contre, un intervalle de 48 heures entre l'administration du MTX et l'anesthésie générale est conseillé en raison d'interactions médicamenteuses possibles.

Les vaccinations

Plusieurs questions se posent vis-à-vis des vaccinations sous MTX : sont-elles non dénuées de risque ? Ces enfants sont-ils immunodéprimés en raison du traitement et/ou la maladie ? La réponse sérologique sera-t-elle adéquate ou diminuée par le traitement par MTX et/ou traitement concomitant par corticoïdes par voie systémique ? Il faut garder à l'esprit qu'il existe des différences en fonction de type de maladie, du degré d'immunosuppression, du type de vaccins et d'éventuelles autres prédispositions du patient à développer des infections.

Il existe des recommandations pour les vaccinations dans les maladies rhumatismales pédiatriques mais une absence de données en dermatologie. Il faut émettre des réserves concernant ces recommandations car elles ne sont que de grade C ou D, en particulier car les données de littérature sont peu nombreuses. Heijstek et al. [48,49] recommandent d'adhérer au programme national de vaccination et de rajouter la vaccin anti-VZV (puis attendre 2 à 4 semaines pour commencer le traitement par MTX), le vaccin anti-pneumococcique et le vaccin antigrippal. Toutes ces recommandations sont valables sauf en cas d'administration conjointe de fortes doses de corticoïdes par voie systémique ou de dose de MTX supérieure à 15 mg/m²/semaine. Selon les auteurs, les rappels sous MTX peuvent être réalisés et ne sont pas dangereux. Concernant les vaccins vivants atténués (comme rougeole, oreillon, rubéole, VZV), les données de patients ayant reçu ces vaccins sont rassurantes tant en termes d'efficacité que de sécurité. Cependant, ils sont déconseillés dans les RCP (VIDAL). À noter que le vaccin de la fièvre jaune (vivant) est formellement contre-indiqué.

La littérature ne montre pas de problème à type d'infection, de réaction aux adjuvants, de poussée de la maladie déclenchée par le vaccin ou d'apparition d'autre maladie auto-immune.

La réponse immunitaire est jugée bonne sous MTX et Heijstek et al. ne jugent pas nécessaire de déterminer la concentration des anticorps spécifiques après la vaccination, sauf en cas d'utilisation conjointe de fortes

doses de corticoïdes (> 2 mg/kg) ou lors du vaccin anti-pneumococcique (PPV23).

Conclusion

Le MTX a sa place dans le traitement des maladies inflammatoires dermatologiques, en particulier dans le psoriasis, la sclérodermie linéaire et la pelade, et ce en raison d'une efficacité jugée bonne ou d'une absence de traitement alternatif. Les données de sécurité sont très rassurantes, ce d'autant que la durée du traitement pour une maladie dermatologique sera le plus souvent inférieure à 2 ans. Il convient cependant de respecter les recommandations émises sur ce médicament, même si elles ont été établies pour d'autres maladies dont les caractéristiques sont différentes. Ce travail apporte également des données pratiques qui devraient aider le clinicien à la prescription. D'autres études dans le futur pourraient apporter des connaissances supplémentaires concernant le MTX dans les maladies inflammatoires dermatologiques de l'enfant.

Prescription du MTX chez l'enfant

- Prescription hors AMM pour toutes les indications pédiatriques.
- Bilan pré-thérapeutique minimum : numération formule sanguine (NFS), plaquettes, créatinine, enzymes hépatiques. Le reste est à adapter en fonction du contexte.
- Posologie : 10 mg/m²/semaine ou 0,2–0,5 mg/kg/semaine.
- Préciser le jour de la prise sur l'ordonnance et le poids de l'enfant.
- Débuter par voie orale.
- Associer supplémentation (acide folique ou folinique) 24 à 48 heures après la prise de MTX (par exemple, Spéciafoldine® 5 mg). Si effets indésirables cliniques ou biologiques : augmentation possible de la posologie de la supplémentation.
- Bilan de suivi : NFS, plaquettes, créatinine, enzymes hépatiques à 1 mois puis tous les 3 à 4 mois (à réaliser 1 à 2 jours avant la prise de MTX) ou 1 mois après une augmentation de dose.
- Vaccination : vaccins usuels, vaccins antigrippal et anti-pneumococcique recommandés. Concernant les vaccins vivants atténués, ils sont déconseillés dans le VIDAL. Contre-indication absolue au vaccin de la fièvre jaune.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Maza A, Richard MA, Aubin F, Ortonne JP, Prey S, Bachelez H, et al. Significant delay in the introduction of systemic treatment of moderate to severe psoriasis: a prospective

- multicentre observational study in outpatients from hospital dermatology departments in France: delays in the systemic treatment of moderate to severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2012;167:643–8.
- [2] Albertioni F, Flatø B, Seideman P, Beck O, Vinje O, Peterson C, et al. Methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. Evidence of age dependent pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1995;47:507–11.
 - [3] Wessels JAM, Huizinga TWJ, Guchelaar H-J. Recent insights in the pharmacological actions of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008;47:249–55.
 - [4] Rahman SI, Siegfried E, Flanagan KH, Armbrecht ES. The methotrexate polyglutamate assay supports the efficacy of methotrexate for severe inflammatory skin disease in children. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:252–6.
 - [5] Van Dijkhuizen EHP, Wulfraat NM. Prediction of methotrexate efficacy and adverse events in patients with juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review. *Pediatr Rheumatol Online J* 2014;12:51.
 - [6] Te Loo DMWM, Hagleitner MM, Coenen MJH. Is there a role for the MTHFR 677C>T and 1298A>C polymorphisms in methotrexate-induced liver toxicity? *Pharmacogenomics* 2014;15:1401–3.
 - [7] van Geel MJ, Mul K, de Jager MEA, van de Kerkhof PCM, de Jong EMGJ, Seyger MMB. Systemic treatments in paediatric psoriasis: a systematic evidence-based update. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:425–37.
 - [8] El-Khalawany MA, Hassan H, Shaaban D, Ghonaim N, Eassa B. Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a multicenter experience from Egypt. *Eur J Pediatr* 2013;172:351–6.
 - [9] Roberts H, Orchard D. Methotrexate is a safe and effective treatment for paediatric discoid (nummular) eczema: a case series of 25 children: methotrexate in paediatric discoid eczema. *Australas J Dermatol* 2010;51:128–30.
 - [10] Safavi KH, Muller SA, Suman VJ, Moshell AN, Melton LJ. Incidence of alopecia areata in Olmsted County, Minnesota, 1975 through 1989. *Mayo Clin Proc* 1995;70:628–33.
 - [11] Liakopoulou M, Alifieraki T, Katideniou A, Kakourou T, Tselalidou E, Tsiantis J, et al. Children with alopecia areata: psychiatric symptomatology and life events. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:678–84.
 - [12] Royer M, Bodemer C, Vabres P, Pajot C, Barbarot S, Paul C, et al. Efficacy and tolerability of methotrexate in severe childhood alopecia areata. *Br J Dermatol* 2011;165:407–10.
 - [13] Lucas P, Bodemer C, Barbarot S, Vabres P, Royer M, Mazereeuw-Hautier J. Methotrexate in severe childhood alopecia areata: long-term follow-up. *Acta Derm Venereol* 2015, <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-2173>.
 - [14] Murray KJ, Laxer RM. Scleroderma in children and adolescents. *Rheum Dis Clin North Am* 2002;28:603–24.
 - [15] Piram M, McCuaig CC, Saint-Cyr C, Marcoux D, Hatami A, Haddad E, et al. Short- and long-term outcome of linear morphea in children. *Br J Dermatol* 2013;169:1265–71.
 - [16] Johnson W, Jacobe H. Morphea in adults and children cohort II: patients with morphea experience delay in diagnosis and large variation in treatment. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:881–9.
 - [17] Uziel Y, Feldman BM, Krafchik BR, Yeung RS, Laxer RM. Methotrexate and corticosteroid therapy for pediatric localized scleroderma. *J Pediatr* 2000;136:91–5.
 - [18] Weibel L, Sampaio MC, Visentin MT, Howell KJ, Woo P, Harper JI. Evaluation of methotrexate and corticosteroids for the treatment of localized scleroderma (morphea) in children. *Br J Dermatol* 2006;155:1013–20.
 - [19] Christen-Zaech S, Hakim MD, Afsar FS, Paller AS. Pediatric morphea (localized scleroderma): review of 136 patients. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:385–96.
 - [20] Fitch PG, Rettig P, Burnham JM, Finkel TH, Yan AC, Akin E, et al. Treatment of pediatric localized scleroderma with methotrexate. *J Rheumatol* 2006;33:609–14.
 - [21] Torok KS, Arkachaisri T. Methotrexate and corticosteroids in the treatment of localized scleroderma: a standardized prospective longitudinal single-center study. *J Rheumatol* 2012;39:286–94.
 - [22] Zulian F, Martini G, Vallongo C, Vittadello F, Falcini F, Patrizi A, et al. Methotrexate treatment in juvenile localized scleroderma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2011;63:1998–2006.
 - [23] Zulian F, Vallongo C, Patrizi A, Belloni-Fortina A, Cutrone M, Alessio M, et al. A long-term follow-up study of methotrexate in juvenile localized scleroderma (morphea). *J Am Acad Dermatol* 2012;67:1151–6.
 - [24] Li SC, Torok KS, Pope E, Dedeoglu F, Hong S, Jacobe HT, et al. Development of consensus treatment plans for juvenile localized scleroderma: a roadmap toward comparative effectiveness studies in juvenile localized scleroderma. *Arthritis Care Res* 2012;64:1175–85.
 - [25] Mulligan K, Kassoumeri L, Etheridge A, Moncrieffe H, Wedderburn LR, Newman S. Mothers' reports of the difficulties that their children experience in taking methotrexate for juvenile idiopathic arthritis and how these impact on quality of life. *Pediatr Rheumatol Online J* 2013;11:23.
 - [26] Bulatović M, Heijstek MW, Verkaaik M, van Dijkhuizen EHP, Armbust W, Hoppenreijns EPA, et al. High prevalence of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: development and validation of a methotrexate intolerance severity score. *Arthritis Rheum* 2011;63:2007–13.
 - [27] Niehues T, Horneff G, Michels H, Höck MS, Schuchmann L, Working Groups Pediatric Rheumatology Germany (AGKJR), et al. Evidence-based use of methotrexate in children with rheumatic diseases: a consensus statement of the Working Groups Pediatric Rheumatology Germany (AGKJR) and Pediatric Rheumatology Austria. *Rheumatol Int* 2005;25:169–78.
 - [28] Ravelli A, Migliavacca D, Viola S, Ruperto N, Pistorio A, Martini A. Efficacy of folic acid in reducing methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:625–7.
 - [29] Valentino PL, Church PC, Shah PS, Beyene J, Griffiths AM, Feldman BM, et al. Hepatotoxicity caused by methotrexate therapy in children with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:47–59.
 - [30] Alarcón GS, Morgan SL. Folic acid to prevent side effects of methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996;23:2184–5.
 - [31] Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res* 2011;63:465–82.
 - [32] Prey S, Paul C. Effect of folic or folic acid supplementation on methotrexate-associated safety and efficacy in inflammatory disease: a systematic review. *Br J Dermatol* 2009;160:622–8.
 - [33] Van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, Huizinga TW, van de Laar MA, van Denderen CJ, et al. Effect of folic or folic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2001;44:1515–24.
 - [34] Graham LD, Myones BL, Rivas-Chacon RF, Pachman LM. Morbidity associated with long-term methotrexate therapy in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1992;120:468–73.
 - [35] van Geel MJ, Oostveen AM, Hoppenreijns EPA, Hendriks H, Kerkhof JCM, van de PCM, et al. Methotrexate in pediatric plaque-type psoriasis: long-term daily clinical practice

- results from the Child-CAPTURE registry. *J Dermatol Treat* 2015;20:1–7.
- [36] Cron RQ, Sherry DD, Wallace CA. Methotrexate-induced hypersensitivity pneumonitis in a child with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1998;132:901–2.
- [37] Schmeling H, Stephan V, Burdach S, Horneff G. Pulmonary function in children with juvenile idiopathic arthritis and effects of methotrexate therapy. *Z Rheumatol* 2002;61:168–72.
- [38] Salaffi F, Manganelli P, Carotti M, Subiaco S, Lamanna G, Cervini C. Methotrexate-induced pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: report of five cases and review of the literature. *Clin Rheumatol* 1997;16:296–304.
- [39] Hashkes PJ, Balistreri WF, Bove KE, Ballard ET, Passo MH. The long-term effect of methotrexate therapy on the liver in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:2226–34.
- [40] Cleary AG, McDowell H, Sills JA. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate complicated by the development of non-Hodgkin's lymphoma. *Arch Dis Child* 2002;86:47–9.
- [41] Wallace CA. The use of methotrexate in childhood rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1998;41:381–91.
- [42] Oguey D, Kölliker F, Gerber NJ, Reichen J. Effect of food on the bioavailability of low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35:611–4.
- [43] Klein A, Kaul I, Foeldvari I, Ganser G, Urban A, Horneff G. Efficacy and safety of oral and parenteral methotrexate therapy in children with juvenile idiopathic arthritis: an observational study with patients from the German Methotrexate Registry. *Arthritis Care Res* 2012;64:1349–56.
- [44] Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, Shaikov A, Maximov A, Vorontsov I, et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1992;326:1043–9.
- [45] De Jager MEA, de Jong EMGJ, van de Kerkhof PCM, Seyger MMB. Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: a systematic literature review. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:1013–30.
- [46] Hunt PG, Rose CD, McIlvain-Simpson G, Tejani S. The effects of daily intake of folic acid on the efficacy of methotrexate therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. A controlled study. *J Rheumatol* 1997;24:2230–2.
- [47] Chládek J, Šimková M, Vanečková J, Hroch M, Vávrová J, Hůlek P. Assessment of methotrexate hepatotoxicity in psoriasis patients: a prospective evaluation of four serum fibrosis markers: markers of liver fibrosis in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:1007–14.
- [48] Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, Borrow R, van der Klis F, Koné-Paut I, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1704–12.
- [49] Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Borrow R, van der Klis F, Koné-Paut I, Fasth A, et al. Vaccination in paediatric patients with auto-immune rheumatic diseases: a systemic literature review for the European League against Rheumatism evidence-based recommendations. *Autoimmun Rev* 2011;11:112–22.