

Méthotrexate oral en début de grossesse : Quel est le risque malformatif ?

Le méthotrexate est un antimétabolite utilisé dans la prise en charge de certains cancers et, par voie orale, dans certaines pathologies auto-immunes (psoriasis, polyarthrite rhumatoïde, Crohn...). Ce cytostatique inhibe la dihydrofolate réductase et sa toxicité sur les cellules à prolifération rapide est associée à des effets tératogènes connus de longue date. Il augmente le risque d'avortement spontané et induit une embryo-foetopathie caractéristique associant malformations des membres (réduction, hyperdactylie, syndactylie, orteil et ongle hypoplasiques), des anomalies du SNC (tube neural, hydrocéphalie, agénésie du corps calleux, hypoplasie du cervelet) et du crâne (retard d'ossification, crâniosténose, craniosynostose, dysmorphie faciale) et plus rarement des malformations cardiaques (tétralogies de Fallot,...). Mais ces malformations ont été rapportées lors de l'utilisation du méthotrexate en cancérologie. De plus, en l'absence d'étude prospective, le risque pour une grossesse donnée n'est pas connu. Cette étude européenne, à laquelle plusieurs Centres Français de pharmacovigilance ont participé (dont Tours), avait pour objectif d'estimer les risques tératogènes d'une exposition au méthotrexate en cas de maladie auto-immune, donc lors d'une posologie plus faible qu'en cancérologie. Elle a comparé les issues de grossesses survenues chez 4 groupes de femmes : des femmes ayant pris du méthotrexate au moment de la conception (<30 mg/semaine) ; des femmes ayant stoppé le méthotrexate moins de 12 semaines avant la conception ; des femmes non traitées par méthotrexate mais appariées sur le type de maladie auto-immune et des femmes sans maladie auto-immune. Les indications étaient une polyarthrite rhumatoïde (62 %), un psoriasis (11 %), un lupus (6 %), une maladie inflammatoire digestive (5 %) ou une spondylarthrite ankylosante (4 %). Ainsi, 188 femmes ont débuté une grossesse pendant le traitement par méthotrexate. La durée moyenne de poursuite du méthotrexate après la conception était de 4,3 semaines et plus de la moitié des femmes ont été exposées au méthotrexate au moins jusqu'à la 5ème semaine de grossesse. Par ailleurs, 136 femmes ont débuté une grossesse dans les 12 semaines suivant l'arrêt du traitement (période préconceptionnelle), dont la moitié avaient stoppé le méthotrexate dans les 2 semaines précédant la conception. La posologie moyenne était de 10 mg/semaine (2 à 30 mg) chez les femmes ayant débuté une conception pendant le traitement et de 15 mg/semaine (2,5 à 30) chez celles ayant débuté une conception après l'arrêt du traitement. Par rapport aux femmes témoins porteuses d'une pathologie auto-immune et aux témoins sans pathologie, l'incidence des avortements spontanés était statistiquement plus élevée chez les femmes traitées par méthotrexate après la conception (respectivement 42,5 % versus 22,5 et 17,3 %) soit un risque ajusté multiplié par 2,1 par rapport aux femmes témoins avec pathologie et 2,5 par rapport aux femmes témoins sans pathologie auto-immune. Ceci confirme donc les effets embryotoxiques du méthotrexate. Pour mémoire, les autres médicaments qui augmentent le risque d'avortement spontané sont la thalidomide, le mycophénolate, les antivitaminés K et les rétinoïdes.

Pour 4 (3,5 %) des 114 grossesses exposées au méthotrexate en pré-conception, il existait des malformations majeures et pour 5 (4,4 %) des malformations mineures. Alors que chez les 106 femmes traitées par méthotrexate après la conception, 7 (6,6 %) malformations majeures et 2 malformations mineures (1,9%) ont été répertoriées. Ainsi, l'exposition au méthotrexate après la conception multiplie par 3,1[1.03-9.5] le risque de malformation majeure. En revanche, si le méthotrexate est stoppé dans les 12 semaines précédant la conception, le risque malformatif n'est pas différent de celui des femmes non exposées au méthotrexate (OR à 1,1 [0,3-4,2]). Ainsi, le méthotrexate per os à faible posologie multiplie par 3 le risque de malformation majeure, mais le risque malformatif majeur pour une grossesse donnée n'est que de 6,6 % [2.6-13], ce qui devrait conduire à modifier notre conduite à tenir. Enfin, cette étude, même si elle manque de puissance pour le prouver, tend également à confirmer qu'une contraception pendant 3 mois après l'arrêt du méthotrexate est probablement excessive et qu'un délai plus court après l'arrêt pourrait être autorisé pour une conception.

Arthritis Rheumatol 2014;66:1101-10