

# Folates et méthotrexate : que choisir ?

Le méthotrexate est un inhibiteur de l'enzyme dihydrofolate réductase (DHFR) qui convertit l'acide folique en acide tétrahydrofolique (forme active). Cela entraîne un arrêt de la synthèse d'ADN et d'ARN ainsi que de la synthèse protéinique<sup>1,3</sup>. On l'utilise pour traiter certains types de cancer, mais aussi dans certaines pathologies auto-immunes et inflammatoires comme l'arthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn et le psoriasis.

Environ un tiers des patients atteints d'arthrite rhumatoïde cessent leur traitement par le méthotrexate dans la première année en raison d'effets indésirables trop importants<sup>1,3,4</sup>. La plupart des effets indésirables du méthotrexate à faible dose sont liés à ses propriétés antifolates et miment une déficience en folates (myélosuppression, mucosite, hépatotoxicité)<sup>1,3,5</sup>. La myélosuppression et les effets gastro-intestinaux incluant la mucosite sont les effets qui limitent le plus souvent la dose. L'hépatotoxicité est un problème fréquent avec l'utilisation à long terme<sup>2,6</sup>. Une déficience en folate préalable représente un facteur de risque pour une toxicité au méthotrexate<sup>1,3,5</sup>.

ables. Bien qu'il n'existe aucun consensus à ce sujet, cet article fera un bref résumé des preuves scientifiques qui soutiennent l'utilisation de l'acide folique et de l'acide folinique en répondant à quatre questions principales.

## Les folates sont-ils efficaces pour diminuer les effets indésirables associés au méthotrexate à faible dose ?

Une revue systématique de Cochrane s'est penchée sur l'utilisation de l'acide folique et de l'acide folinique chez des patients atteints d'arthrite rhumatoïde traités par des doses de méthotrexate de moins de 20 mg par

Texte rédigé par **Roxane Therrien**, B. Pharm., M.Sc., CHU Sainte-Justine.

Texte original soumis le 23 décembre 2006.

Texte final remis le 17 janvier 2007.

Révision : Geneviève Duperron, B. Pharm., et Maude Villeneuve, B. Pharm., M.Sc.

## *La plupart des effets indésirables du méthotrexate à faible dose sont liés à ses propriétés antifolates et miment une déficience en folates (myélosuppression, mucosite, hépatotoxicité).*

L'utilisation de suppléments de folates, sous forme d'acide folique ou d'acide folinique, est considérée depuis plusieurs années afin d'optimiser le traitement par le méthotrexate. Lorsque le méthotrexate est employé comme traitement antinéoplasique, de très hautes doses (jusqu'à 12 g/m<sup>2</sup>) peuvent être requises. Dans ce cas, on utilise une thérapie de sauvetage à l'acide folinique (aussi appelé leucovorin) afin de prévenir les effets indésirables associés au méthotrexate. Cette pratique est très bien documentée<sup>5</sup>. Par contre, dans le cas du méthotrexate utilisé à faible dose dans des indications non oncologiques, les recommandations sont beaucoup moins claires en ce qui concerne l'administration de folates pour prévenir les effets indésirables.

semaine. Cette revue a été effectuée à partir de sept études incluant 307 patients dont 147 prenaient un supplément folique (80 avec acide folinique et 67 avec acide folique). En ce qui concerne la toxicité gastro-intestinale, on a observé une réduction statistiquement significative de 79 % avec l'acide folique et une réduction non statistiquement significative de 43 % avec l'acide folinique. Les effets indésirables hématologiques et hépatiques n'ont pu être analysés<sup>6</sup>.

Une étude randomisée contrôlée incluant 434 patients atteints d'arthrite rhumatoïde a comparé le taux d'abandon du méthotrexate en raison d'effets indésirables entre l'utilisation de l'acide folique, de l'acide folinique ou d'un placebo en supplément au méthotrexate.

## PLACE AUX QUESTIONS

La dose maximale de méthotrexate était de 25 mg par semaine. Ainsi, 38 % des patients sous placebo ont abandonné leur traitement comparativement à 17 % dans le groupe acide folique et à 12 % dans le groupe acide folinique. Ces différences étaient statistiquement significatives pour les groupes folates par rapport au placebo et étaient principalement attribuables à une diminution de l'incidence de l'augmentation des transaminases hépatiques. Il n'y a pas eu de différences pour les autres effets indésirables (gastro-intestinaux ou mucosité)<sup>4</sup>.

Les résultats de ces études appuient l'effet protecteur des folates en ce qui concerne l'hépatotoxicité et les effets gastro-intestinaux. Aucune autre étude n'a permis de mettre en évidence une protection à l'égard des effets hématologiques.

### L'administration de folates influence-t-elle le cours de la maladie ?

Dans la revue systématique de Cochrane, il n'y a pas eu de différence notée sur l'activité de la maladie entre l'acide folique, l'acide folinique à faible dose et le placebo. Cependant, les patients sous haute dose d'acide folinique ont rapporté un plus haut taux de sensibilité au niveau des articulations<sup>6</sup>.

Dans l'étude randomisée contrôlée de van Ede et coll., les paramètres de l'activité de la maladie se sont améliorés de façon équivalente dans les trois groupes (placebo, acide folique, acide folinique). Cependant, les doses de méthotrexate nécessaires pour une maîtrise

similaire des symptômes de la maladie étaient plus élevées dans les groupes acide folique (18 mg/sem) et acide folinique (16,4 mg/sem) que dans le groupe placebo (14,5 mg/sem), ce qui pourrait s'expliquer par le fait que les folates diminuent l'efficacité du méthotrexate dans une certaine proportion et que des doses plus élevées sont nécessaires pour atteindre une même réponse clinique<sup>4</sup>.

### Est-ce que tous les patients traités par le méthotrexate à faible dose doivent recevoir une prévention par un folate ?

Les pratiques varient énormément d'un pays à l'autre, la prescription de folates en prévention des effets indésirables étant beaucoup plus fréquente aux États-Unis qu'en Europe (90 % c. 10 % des patients)<sup>3,4</sup>. Cela reflète l'aspect très controversé de cette question, en l'absence de preuves solides à ce sujet.

Malgré tout, la plupart des auteurs américains recommandent une administration universelle aux patients sous méthotrexate à faible dose afin de prévenir les effets indésirables<sup>2,3,6,7</sup>. D'autres auteurs ne soutiennent l'utilisation de suppléments foliques que dans le cas d'effets indésirables en raison du peu de données disponibles sur l'effet des folates sur le traitement de la maladie<sup>1</sup>.

### Quel est le folate à privilégier et à quelles doses ?

Pour que l'acide folique soit efficace, il doit compétitionner avec le méthotrexate

comme substrat de la dihydrofolate réductase pour être réduit en une forme biologiquement active<sup>5</sup>. L'acide folinique, par contre, est un folate déjà réduit (forme active), ce qui permet d'éviter l'inhibition de la dihydrofolate réductase par le méthotrexate<sup>2,5</sup>. Ce folate a été synthétisé précisément pour prévenir et traiter la toxicité liée au méthotrexate<sup>5</sup>.

En raison de l'expérience oncologique, l'acide folinique apparaîtrait comme le premier choix<sup>5</sup>. Cependant, les études ont montré une efficacité équivalente entre les acides folique et folinique pour prévenir la toxicité du méthotrexate<sup>2,4,6</sup>. Aussi, l'acide folinique a quelques désavantages par rapport à l'acide folique, non seulement au niveau des coûts (un comprimé d'acide folinique de 5 mg vaut environ 5,50 \$, alors qu'un comprimé d'acide folique de 5 mg vaut 0,04 \$), mais aussi en raison de son mode d'administration. En effet, des études ont montré que l'acide folinique devrait être administré au moins 24 heures après le méthotrexate, alors que le moment d'administration de l'acide folique semble sans importance<sup>2</sup>. Des études ont montré une diminution de l'efficacité du méthotrexate lorsque l'acide folinique est administré dans les deux à six heures suivant la dose de méthotrexate<sup>2</sup>. Cela rend le traitement par l'acide folique plus simple.

C'est pour ces deux raisons que l'acide folique est considéré comme le supplément folique de premier choix, mais l'acide folinique demeure le traitement de choix d'une surdose de méthotrexate ou d'une toxicité hématologique aiguë<sup>2,3,7</sup>.

Quant aux doses utilisées, elles varient beaucoup selon les études (*voir tableau I*). Les doses habituelles utilisées en pratique sont de 1 mg *per os* une fois par jour d'acide folique ou 2,5 à 5 mg *per os* par semaine d'acide folinique (administré au moins 24 heures après le méthotrexate).

### Conclusion

Plusieurs études ont montré l'efficacité de l'acide folique ou de l'acide folinique pour prévenir les effets indésirables hépatotoxiques et gastro-intestinaux du méthotrexate sans en affecter son efficacité. Cependant, ces études sont très hétérogènes du point de vue méthodologique, notamment à l'égard des doses de folates utilisées. Actuellement, il n'existe pas de consensus sur la meilleure stratégie à adopter du point de vue de la supplémentation en folates par le méthotrexate à faible dose, mais les experts recommandent une supplémentation en acide folique à tous les patients qui en reçoivent. ■

**Tableau I**  
**Doses de folates utilisées dans les études ou recommandées par les auteurs**

Référence	Acide folique	Acide folinique
1	1 mg/jour	2,5 à 5 mg/sem
2	1 mg /jour	5 mg po q 12 h x 3 doses (24 heures post MTX)
3	5 à 10 mg/sem (après dose de MTX)	15 mg po q 6 h x 2 à 8 doses (selon dose de MTX)
4	1 mg/jour (MTX <15 mg/sem) 2 mg/jour (MTX ≥15 mg/sem)	2,5 mg/sem (MTX <15 mg/sem) 5 mg/sem (MTX ≥15 mg/sem)
5	—	MTX entre 5 et 12,5 mg : 2,5 mg 24 heures post MTX MTX entre 15 et 30 mg : 5 mg 24 heures post MTX
8	5 mg/sem (24 heures post MTX)	—
9	1 mg/jour	—
10	5,5 mg/jour x 5 jours vs 1 mg/jour x 5 jours (sauf jour du MTX et lendemain)	—
11	7 mg/sem	—

## Références

- Dijkmans BA.** Folate supplementation and methotrexate. *Br J Rheumatol* 1995; 34(12): 1172-1174.
- Strober BM, K.** Folate supplementation during methotrexate therapy for patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 652-659.
- Whittle SL, Hughes RA.** Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43(3): 267-271.
- van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, Huizinga TW et coll.** Effect of folic or folinic 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(7): 1515-1524.
- Shiroky JB.** The use of folates concomitantly with low-dose pulse methotrexate. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23(4): 969-980.
- Ortiz Z, Shea B, Suarez Almazor M et coll.** Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2): CD000951.
- Bannwarth B, Pehourcq F, Schaeferbeke T, Dehais J.** Clinical pharmacokinetics of low-dose pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacokinet* 1996; 30(3): 194-210.
- Jobanputra P, Hunter M, Clark D et coll.** An audit of methotrexate and folic acid for rheumatoid arthritis. Experience from a teaching centre. *Br J Rheumatol* 1995; 34(10): 971-975.
- Morgan SL, Baggott JE, Refsum H et coll.** Homocysteine levels in patients with rheumatoid arthritis treated with low-dose methotrexate. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50(5 Pt 1): 547-556.
- Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH et coll.** Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1994; 121(11): 833-841.
- Stewart KA, Mackenzie AH, Clough JD et coll.** Folate supplementation in methotrexate-treated rheumatoid arthritis patients. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 20(5): 332-338.

## QUESTION DE FORMATION CONTINUE

## 2) Quel énoncé est faux?

- |   |   |
|---|---|
| <p><b>A.</b> L'acide folinique ne nécessite pas de réduction par la dihydrofolate réductase pour être actif.</p> <p><b>B.</b> L'administration de folates permet de prévenir les effets indésirables gastro-intestinaux, hépatiques et hématologiques du méthotrexate.</p> <p><b>C.</b> De hautes doses d'acide folinique pourraient diminuer l'efficacité du méthotrexate sur les symptômes d'arthrite rhumatoïde.</p> | <p><b>D.</b> L'acide folinique devrait être administré au moins 24 heures après la dose de méthotrexate.</p> <p><b>E.</b> Les doses de folates utilisées sont extrêmement variables selon les études.</p> |
|---|---|

Veuillez reporter votre réponse dans le formulaire de la page 90 ►

**info-cancer**

[www.info-cancer.com](http://www.info-cancer.com)  
1 800 363-0063



**FONDATION  
QUÉBÉCOISE  
DU CANCER**

**INFORMER, HÉBERGER, ACCOMPAGNER.**

Antagoniste des récepteurs H<sub>1</sub> de l'histamine

**AERIUS**<sup>MD</sup>

**ALLERGIES**

Comprimés de desloratadine à 5 mg



 Schering-Plough

© Schering-Plough Canada Inc., 2007  
3535, route Transcanadienne  
Pointe-Claire (Québec) H9R 1B4

MD/MC Marque déposée / marque de commerce  
de Schering-Plough Canada Inc.  
Monographie fournie sur demande

CCPQ CRD