



**HAL**  
open science

## Méthotrexate et association triméthopprime-sulfaméthoxazole

Samuel Legeay, Sébastien Faure

### ► To cite this version:

Samuel Legeay, Sébastien Faure. Méthotrexate et association triméthopprime-sulfaméthoxazole. *Actualités Pharmaceutiques*, 2023, 62, pp.13 - 15. <10.1016/j.actpha.2023.06.003>. <hal-04357039>

**HAL Id: hal-04357039**

**<https://univ-angers.hal.science/hal-04357039v1>**

Submitted on 1 Oct 2025

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

## **Dochead analyse de prescription**

### **Sous-dochead interaction médicamenteuse**

## **Méthotrexate et association triméthoprime-sulfaméthoxazole**

### **Samuel Legeay\***

Maître de conférences des universités

### **Sébastien Faure**

Professeur des universités

Département Pharmacie, Faculté de santé, université d'Angers, 16 boulevard Daviers, 49045 Angers cedex, France

\*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [samuel.legeay@univ-angers.fr](mailto:samuel.legeay@univ-angers.fr) (S. Legeay).

### **Conflits d'intérêts**

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

### **Résumé**

Le méthotrexate et l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole sont des antimétabolites indiqués dans les maladies auto-immunes ou des infections. Leur coadministration peut entraîner des effets indésirables graves qui sont susceptibles d'engager le pronostic vital du patient. Elle est strictement contre-indiquée. Une alternative thérapeutique doit être proposée.

**Mots clés** – effet indésirable grave ; métabolisme de l'acide folique ; méthotrexate ; triméthoprime-sulfaméthoxazole

**Summary à traduire**

© 2023

**Keywords à traduire et à mettre par ordre alphabétique**

Anna X., âgée de 68 ans, est traitée par méthotrexate à la dose de 10 mg par semaine depuis de nombreuses années pour une polyarthrite rhumatoïde. Son traitement est très bien supporté et permet de prévenir les poussées de sa pathologie. Elle vient de consulter son médecin généraliste pour un érysipèle et se présente au comptoir de la pharmacie avec l'ordonnance suivante : triméthoprime 80 mg-sulfaméthoxazole 400 mg, deux comprimés deux fois par jour pendant sept jours.

**T1 Présentation des médicaments**

Le traitement de Mme X. comporte désormais trois médicaments.

**TEG1 Le méthotrexate est un inhibiteur de la dihydrofolate réductase**, une enzyme impliquée dans le métabolisme de l'acide folique, ce qui provoque une diminution de la synthèse de bases puriques et pyrimidiques (antimétabolite) nécessaires à la réplication cellulaire à travers la synthèse de l'ADN. En fonction de la dose, l'inhibition du cycle de l'acide folique par le méthotrexate induit soit un effet cytotoxique et anticancéreux (forte dose), soit un effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur (faible dose). Ce médicament est donc principalement indiqué en cancérologie, notamment dans les leucémies aiguës lymphoblastiques, ainsi que dans la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis et la maladie de Crohn, par exemple.

Après administration par voie orale, l'absorption intestinale du méthotrexate est variable, avec une biodisponibilité orale allant de 25 à 100 %, la moyenne s'établissant autour de 70 %. Seulement 10 % sont métabolisés en un métabolite 7-hydroxy-méthotrexate, les 90 % restants étant éliminés au niveau rénal, par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire sous forme inchangée. Le temps de demi-vie d'élimination est de 6 en moyenne mais peut être fortement prolongé en cas de distribution dans un compartiment aqueux supplémentaire tel que l'ascite ou d'épanchement.

Les effets indésirables le plus souvent rencontrés avec le méthotrexate dépendent de la dose. À forte dose, il s'agit principalement d'une mucite et d'une hématotoxicité, comprenant notamment une leucopénie, une thrombopénie et une anémie, qui peuvent engager le pronostic vital du patient. Une hépatotoxicité et une néphrotoxicité, susceptibles d'entraîner des interactions médicamenteuses, sont également rapportées, y compris à

faible dose. En outre, des troubles gastro-intestinaux se traduisant par des douleurs abdominales, une perte d'appétit et des vomissements surviennent également fréquemment (*figure 1*).

**TEG1 Le triméthoprime est un antibiotique de la famille des diaminopyrimidines** qui est, comme le méthotrexate, un inhibiteur de la dihydrofolate réductase, caractérisé toutefois par un ciblage particulier au niveau bactérien. En inhibant le métabolisme de l'acide folique dans la bactérie, il induit un effet bactériostatique avec un large spectre.

Après administration par voie orale, le triméthoprime est quasiment totalement absorbé. Il a un volume de distribution de 120 litres en moyenne, ce qui explique sa forte présence dans de nombreux tissus tels que les poumons, les reins, la prostate et la peau. Il est également largement retrouvé dans de nombreuses sécrétions telles que la salive, la bile, ainsi que les sécrétions vaginales et prostatiques, et présente la propriété de franchir la barrière hématoencéphalique. Ce médicament est éliminé à 80 % dans les urines sous forme inchangée, son temps de demi-vie plasmatique étant situé entre neuf et dix-sept heures.

Les principaux effets indésirables rapportés à la suite de l'administration du triméthoprime sont des troubles gastro-intestinaux. Une hématotoxicité et une hépatotoxicité ont également été observées, mais avec une fréquence indéterminée.

**TEG1 Le sulfaméthoxazole est un sulfamide antibactérien** également bactériostatique à travers une inhibition de la dihydroptéroate synthase, une enzyme impliquée elle aussi dans le métabolisme de l'acide folique.

Après administration *per os*, il est très bien absorbé avec une biodisponibilité orale proche de 100 %. Il possède de plus faibles propriétés de distribution que le triméthoprime, avec un volume de distribution autour de 20 litres, ce qui explique pourquoi les concentrations plasmatiques sont en général trois fois plus élevées que les concentrations tissulaires. Plus de 80 % du sulfaméthoxazole sont métabolisés, notamment par le CYP2C9 et son temps de demi-vie plasmatique est de onze heures.

Les principaux effets indésirables rapportés sont les troubles gastro-intestinaux, une hépatotoxicité, une néphrotoxicité, ainsi que des troubles cutanés et des muqueuses.

Le sulfaméthoxazole est utilisé uniquement en association avec le triméthoprime. Cette association, connue sous la dénomination commune internationale cotrimoxazole, agit en synergie sur le métabolisme de l'acide folique et possède une activité bactéricide. Elle est principalement indiquée chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans pour traiter les infections uro-génitales chez l'homme, les otites, les sinusites, certaines infections bronchiques, digestives et cutanées ainsi que les pneumocystoses.

## T1 Identification de l'interaction

Le méthotrexate, le triméthoprimé et le sulfaméthoxazole agissent tous les trois sur le métabolisme de l'acide folique. En outre, le triméthoprimé induit une diminution de l'excrétion rénale du méthotrexate, ce qui limite son élimination et, par conséquent, augmente ses concentrations plasmatiques (*figure 2*).

L'association sulfaméthoxazole-triméthoprimé-méthotrexate est contre-indiquée.

## T1 Conséquences cliniques

La co-administration du méthotrexate, du triméthoprimé et du sulfaméthoxazole induit des effets indésirables tels que des troubles digestifs, une déshydratation, des mucites, une hématotoxicité, une néphrotoxicité et une hépatotoxicité, qui peuvent être graves et engager notamment le pronostic vital [1,2].

**TEG1 En cas d'interaction avérée**, la patiente doit être conduite immédiatement dans un service d'urgence hospitalier. La déshydratation peut être prise en charge par des solutés en intraveineux alors que l'hématotoxicité, la néphrotoxicité et l'hépatotoxicité peuvent être évaluées grâce à une numération formule sanguine, une créatininémie et un bilan des fonctions hépatiques. En cas de pancytopenie, un traitement par acide folinique doit être mis en place. La patiente doit arrêter de prendre ses médicaments habituels. Si l'infection est persistante, une autre antibiothérapie peut être proposée en fonction de l'antibiogramme. Enfin, la prise en charge des mucites doit être symptomatique, incluant un antalgique de niveau 3 si nécessaire [2,3].

**TEG1 Il convient de ne pas délivrer l'association** triméthoprimé-sulfaméthoxazole chez les patients traités par méthotrexate, quelle que soit la dose prescrite. Le pharmacien d'officine doit appeler le médecin prescripteur et convenir d'une alternative thérapeutique en accord avec les dernières recommandations. Dans le cas présent, la Haute Autorité de santé recommande l'amoxicilline pour les dermohypodermite bactériennes non nécrosantes [4]. Cependant, cet antibiotique entrant également en interaction avec le méthotrexate, la pristinamycine doit être préférentiellement proposée, également dans le respect des recommandations [4].

## T1 Effet de classe

Du fait d'un mécanisme similaire induisant une inhibition du métabolisme de l'acide folique, tous les sulfamides antibactériens sont en interaction avec le méthotrexate. En outre, les autres antibiotiques, tels que les pénicillines, les glycopeptides et la ciprofloxacine, peuvent

diminuer la clairance rénale du méthotrexate, ce qui peut favoriser un risque de surdosage avec apparition d'effets indésirables propres à ce médicament. Une vigilance particulière doit par ailleurs être accordée aux patients présentant un déficit en acide folique car celui-ci peut également potentialiser les effets indésirables du méthotrexate.

## **T1 Conclusion**

L'administration de triméthoprime-sulfaméthoxazole chez les patients préalablement traités par méthotrexate, est contre-indiquée, quelle que soit la dose, étant donné le risque d'apparition d'effets indésirables graves tels que des troubles digestifs, des mucites, une hématotoxicité, une néphrotoxicité et une hépatotoxicité. Le pharmacien d'officine ne doit pas passer à côté d'une telle interaction car elle peut engager le pronostic vital. Il doit appeler le médecin prescripteur et lui proposer une alternative antibiotique respectant les dernières recommandations. Dans le cas présent, de la pristinaquine pourra être proposée à la place de l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole.

## **Références**

- [1] Hamid M, Lashari B, Ahsan I, et al. A deadly prescription: combination of methotrexate and trimethoprim-sulfamethoxazole. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2018;8(3):149-51.
- [2] Cudmore J, Seftel M, Sisler J, Zarychanski R. Methotrexate and trimethoprim-sulfamethoxazole: toxicity from this combination continues to occur. *Can Fam Physician* janv 2014;60(1):53-6.
- [3] Al-Quteimat OM, Al-Badaineh MA. Methotrexate and trimethoprim-sulphamethoxazole: extremely serious and life-threatening combination. *J Clin Pharm Ther* 2013;38(3):203-5.
- [4] Haute Autorité de santé. Prise en charge des infections cutanées bactériennes courantes. Recommandation de bonne pratique. 1<sup>er</sup> avril 2019. [www.has-sante.fr/jcms/c\\_2911550/fr/prise-en-charge-des-infections-cutanees-bacteriennes-courantes](http://www.has-sante.fr/jcms/c_2911550/fr/prise-en-charge-des-infections-cutanees-bacteriennes-courantes).

### **Figure 1\_Legeay**

**Figure 1. Mécanisme d'action, indications et principaux effets indésirables du méthotrexate.**

© S. Faure

**Sur 2 colonnes près de son appel (ou 1 colonne + marge)**

### **Figure 2\_Legeay**

**Figure 2. Mécanisme synergique du méthotrexate, du triméthoprim et du sulfaméthoxazole entraînant des effets indésirables pouvant être graves.**

© S. Faure

**Sur 2 colonnes près de son appel (ou 1 colonne + marge)**



