



Université Claude Bernard



Lyon 1

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : 23 janvier 2020

Prénom et nom de famille de l'auteur : **Antoine ROSTANG**

Titre de la thèse : « *Le méthotrexate chez le chien et le cheval : études pharmacocinétiques et perspectives cliniques* »



Résumé

Le méthotrexate est très utilisé chez l'homme à faible dose hebdomadaire, comme immunomodulateur et anti-inflammatoire. En médecine canine ou équine, il pourrait représenter une alternative intéressante pour traiter les maladies auto-immunes ou dues à un phénomène d'hypersensibilité. C'est pourquoi notre étude a pour principal objectif d'évaluer sa tolérance chez le chien et le cheval, et de déterminer un schéma posologique adapté à chaque espèce, par une approche pharmacocinétique. Nos résultats montrent que la tolérance du méthotrexate chez l'animal est bonne. Chez le chien, on note des effets secondaires peu graves (anorexie voire vomissements ou diarrhée) et des élévations intermittentes des enzymes hépatiques. Chez le cheval, les seuls effets secondaires enregistrés concernent les enzymes hépatiques, avec des élévations réversibles à l'arrêt du traitement. La biodisponibilité par voie orale est beaucoup plus faible que par voie sous-cutanée, et inférieure à 1% chez le cheval. La clairance de la molécule chez le chien est légèrement supérieure à l'homme. Chez le cheval, une clairance et un métabolisme réduit conduisent à recommander une diminution des doses. Nous proposons 0,2 mg/kg/semaine, ce qui devra être confirmé par des essais cliniques. Notre second objectif est d'évaluer l'efficacité du méthotrexate pour le traitement de la dermatite atopique du chien, au travers de la mise en place d'un essai clinique de phase III en double aveugle. Le recrutement des animaux est toujours en cours. Toutefois, les premiers résultats obtenus sur 6 chiens sont satisfaisants en terme de réponse clinique, à une posologie oscillant entre 0,25 et 0,5 mg/kg/semaine par voie sous-cutanée.