

LE METHOTREXATE EN RHUMATOLOGIE : UNE REVOLUTION THERAPEUTIQUE (1)

O. Kaye(2), C. Ribbens(3), C. Hauwaert(4), M.G. Malaise(5)

RÉSUMÉ

Antimétabolite, analogue structural de l'acide folique, le méthotrexate (MTX) à faible dose peut être considéré comme un des progrès les plus significatifs de ces dix dernières années dans l'approche thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde. De très nombreuses études, tant ouvertes que contrôlées, rétrospectives et prospectives, démontrent son efficacité sur les paramètres cliniques et biologiques de la polyarthrite rhumatoïde, définissent une utilisation de plus en plus large et précoce et insistent sur un taux de maintenance thérapeutique à long terme remarquable par rapport aux autres traitements de fond classiques. Ce dernier point est l'indice d'un rapport efficacité/toxicité particulièrement favorable. Cet article fait brièvement le point sur l'utilisation du méthotrexate dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Après avoir rappelé les principales données pharmacologiques et l'état des connaissances sur les mécanismes d'actions hypothétiques, nous décrivons les posologies et les modes d'administration de la molécule, son action sur les paramètres évolutifs et biologiques caractérisant la polyarthrite rhumatoïde, et enfin rappellerons les recommandations pratiques d'utilisation en insistant sur les effets secondaires potentiels à surveiller.

Historique

Le méthotrexate a été utilisé pour la première fois en pathologie humaine en 1948 par Farber (1) chez des enfants atteints de leucémie. En 1951, Gubner (2) rapporte le bénéfice clinique d'un autre analogue folique (l'aminoptérine) sur les manifestations articulaires de quelques patients atteints de rhumatisme psoriasique, de polyarthrite rhumatoïde et de lupus érythémateux disséminé. La découverte concomitante de la cortisone et de ses propriétés anti-inflammatoires fabuleuses, éclipsa alors l'intérêt initial porté au méthotrexate en rhumatologie, jusqu'à ce que la communauté scientifique le "redécouvre" en 1980.

En dehors de ses indications et de ses posologies oncologiques bien spécifiques, le méthotrexate est entre-temps largement utilisé durant les années 1960 dans le traitement du psoriasis sévère, recevant en 1971 la reconnaissance de la FDA. Son emploi dermatologique est, par la suite, progressivement limité en raison d'une hépatotoxicité majeure parfois létale (cirrhose compliquée). Plusieurs auteurs rapportent à cette époque l'efficacité du méthotrexate à la fois sur la composante cutanée et articulaire du psoriasis (polyarthrite psoriasique).

Basé principalement sur ces observations dermatologiques, le méthotrexate réapparaît ces dix dernières années dans l'approche thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde sévère réfractaire aux traitements de fond classiques. L'expérience ancienne acquise dans le traitement du psoriasis conduit à une meilleure connaissance des sujets à risque, à une utilisation de plus faibles doses (7,5 mg-15 mg par semaine) ainsi qu'à une surveillance biologique plus étroite. Elle permet ainsi l'éclosion de nombreuses études ouvertes puis contrôlées contre placebo démontrant clairement l'efficacité et la bonne tolérance du méthotrexate dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Ces résultats favorables

conduisent finalement à définir officiellement l'indication polyarthrite rhumatoïde en 1988 aux Etats-Unis, en 1992 en France et en 1995 en Belgique.

Pharmacologie

La cinétique est compliquée : le méthotrexate est absorbé de manière variable, avec, de plus, des modifications temporelles dans sa distribution, son excrétion et sa métabolisation :

a) *absorption* : c'est dans l'intestin grêle avec un cycle entéro-hépatique que se réalise son absorption rapide d'environ 80 % (la voie orale représente 80 % de la voie intramusculaire); malgré d'importantes variations inter-individuelles, l'absorption variable ne semble pas affectée par le régime alimentaire et n'a pas de répercussion clinique;

b) *concentration* : le pic sanguin du méthotrexate apparaît environ 1 à 2 h après l'administration orale ou im de 7,5 mg; quasi indétectable dans le sérum après 24 h, le méthotrexate est oxydé sous sa forme 70H-MTX, son principal métabolite circulant et intracellulaire (actif?); il s'accumule principalement dans les cellules hépatiques sous sa forme polyglutamate;

c) *liaison aux protéines* : elle est de 50 %, mais un éventuel déplacement par d'autres médicaments n'a pas de conséquences cliniques (sauf peut-être avec les sulfamides hypoglycémisants et les anticoagulants);

d) *excrétion rénale* : en 24 h, 90 % du méthotrexate est excrété sous forme inchangée dans l'urine; le processus est complexe : d'abord filtré au niveau glomérulaire, il est ensuite réabsorbé par les tubules proximaux puis sécrété à nouveau par les tubules distaux utilisant la voie biochimique des acides organiques faibles. C'est ici que l'interaction médicamenteuse pose un problème clinique : la présence concomitante d'AINS ou de diurétiques peut s'opposer à cette excrétion, augmentant dès lors les taux sériques de méthotrexate; la toxicité hématologique décrite lors de la prise simultanée d'AINS l'a surtout été en hématologie et en cancérologie où la posologie est bien supérieure à

(1) Conférence présentée le 6 mai 1995 dans le cadre des Journées d'Enseignement postuniversitaire de la Faculté de Médecine de Liège.

(2) Résident spécialiste, (3) Assistant, (4) Consultant, (5) Agrégé, Chef de Service, Université de Liège, Service de Rhumatologie, Département de Médecine.

l'emploi en rhumatologie; le méthotrexate n'induit aucune altération rénale, mais son élimination en est directement dépendante; aussi doit-on être prudent en cas d'altération de la fonction rénale liée à l'âge ou à une réduction de la filtration glomérulaire par l'usage concomitant d'AINS (tableau I).

Tableau I. Fonction rénale et méthotrexate.

- Une insuffisance rénale est une contre-indication à un traitement par méthotrexate. Une clairance de la créatinine entre 60 et 70 ml impose déjà la prudence et, réduite à moins de 50 ml, il est déconseillé de se lancer dans le traitement.
- Se souvenir de ce qu'une clairance de créatinine < 70 ml/min est fréquente même dans une population non rhumatoïde âgée en moyenne de 60 ans, puisqu'elle représente les percentiles 40 et 50 dans une population respectivement masculine et féminine, ce qui limite assez fortement l'utilisation du méthotrexate chez la personne âgée.
- Mesurer la clairance de la créatinine sur une urine de 24 heures ou la calculer par la formule de Cockcroft et Gault : $Cl. \text{ créatinine} = (140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)} / 72 \times \text{créatinine (mg/dl)}$; introduire un facteur correctif de 0,85 chez la femme.

La corrélation entre clairance mesurée et clairance calculée est bonne, avec cependant une petite surestimation de la fonction rénale calculée pour les valeurs faibles; se méfier également des valeurs normales hautes de la créatinine sérique chez des patients particulièrement amyotrophiés; ne possédant plus de masse musculaire, les valeurs de départ sont extrêmement basses et l'insuffisance rénale les élève dans une fourchette qui reste normale! Éviter les épisodes de déshydratation (personnes plus âgées, en été...).

- En théorie, les médicaments comme les diurétiques et les AINS interfèrent avec l'excrétion rénale du méthotrexate. Il est cependant difficile en pratique de s'en passer, surtout les AINS dans la polyarthrite rhumatoïde. Cette prudence vient de l'expérience hématologique et il ne semble pas que cet effet soit sensible aux doses rhumatologiques. Prudence cependant!

La courbe d'élimination du méthotrexate se présente sous une forme triphasique : a) distribution "corporelle"; b) clairance rénale; c) circuit entéro-hépatique et redistribution dans les espaces du troisième secteur (cavités pleurales et péritonéales).

Dosage et mode d'administration

La posologie orale recommandée dans la polyarthrite rhumatoïde est en moyenne de 7,5 mg à 15 mg par semaine, à prendre sur une journée (3). L'administration en trois prises fractionnées à 12 h d'intervalle selon le protocole de Weinstein, basée sur le cycle de maturation accélérée des cellules psoriasiques (37 h), ne semble avoir aucune base théorique dans la polyarthrite rhumatoïde et est de moins en moins utilisée, en Europe du moins. L'utilisation de plus fortes posologies (25 mg/semaine par voie parentérale iv ou im) ne s'accompagne pas d'une efficacité thérapeutique supérieure. Il n'existe pas de travaux évaluant les avantages de l'administration im par rapport à l'administration orale en termes d'efficacité. Cependant, la voie im reste intéressante en cas de malabsorption, d'intolérance digestive ou de mauvaise compliance du patient. Plus récemment, l'administration sous-cutanée, qui semble avoir la même biodisponibilité que la voie im, a été proposée comme alternative à la voie orale s'accompagnant d'une intolérance digestive. Des essais galéniques sont actuellement en cours aux USA, utilisant une solution de meilleure biodisponibilité que les comprimés et égale-

ment de meilleur coût annuel. Enfin, quelques observations isolées font état d'une bonne efficacité (recul de 10 mois) également de la voie intra-articulaire (entre 2 à 5 mg) lors de synovites rhumatoïdes résistantes, principalement localisées au niveau des genoux.

Mécanismes d'action du méthotrexate à faible dose

Le méthotrexate est une molécule analogue de l'acide folique, classée comme agent anti-métabolite des purines. Au niveau cellulaire, en se liant électivement sous sa forme polyglutamique à la dihydrofolate réductase, il inhibe indirectement l'une des étapes essentielles de la synthèse des acides nucléiques. Il s'agit là de son pouvoir anti-folate intracellulaire dose-dépendant, connu depuis 1960, et applicable aux posologies utilisées en oncologie. Aux faibles posologies utilisées en rhumatologie, le méthotrexate ne possède pas d'action immunosuppressive : on constate en effet le maintien des tests de transformation lymphoblastique et il n'existe pas d'altération des populations lymphocytaires et de leurs sous-groupes. On en est à ce jour toujours réduit aux hypothèses. En effet, malgré une utilisation clinique de plus en plus large, il n'existe que de rares travaux permettant de lier les résultats cliniques brillants obtenus à des modifications biochimiques, biologiques et immunologiques démasquant le mécanisme d'action réel.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, la réponse clinique apparaît déjà après 4 à 5 semaines. Cette rapidité est en faveur d'une activité surtout anti-inflammatoire. Selon certains travaux, en inhibant la voie de la 5-lipo-oxygénase, le méthotrexate permet une réduction importante de la libération neutrophilique des leucotriènes B₄, molécules très puissamment phlogogènes. Utilisant un modèle murin d'inflammation, d'autres auteurs viennent de démontrer récemment une action inhibitrice du méthotrexate sur l'adhésion neutrophilique. Une action anti-angiogénique est également soulignée, facteur primordial dans le développement du pannus synovial.

De nombreuses études, tant chez l'animal que chez l'homme, *in vitro* et *ex-vivo*, démontrent également l'existence de propriétés anticytokiniques : inhibition de la production et de l'activité de l'IL-1, de la production d'IL-6 et d'IL-8 ainsi que réduction des taux de récepteurs solubles pour l'IL-2.

On ne sait actuellement si ces observations résultent bien du mécanisme d'action principal du méthotrexate ou en sont les conséquences.

Efficacité du méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde

Au cours de cette décennie, le méthotrexate à faible dose (7 à 15 mg par semaine) s'est positionné comme un traitement de fond de référence dans les formes sévères de polyarthrite rhumatoïde. Cette efficacité a été confirmée par de nombreuses études contrôlées tant contre placebo (3, 4) que contre d'autres traitements de fond mais aussi dans de nombreuses études ouvertes incluant préférentiellement des polyarthrites rhumatoïdes graves

évoluant depuis plusieurs années et qualifiées de réfractaires aux traitements classiques (chrysothérapie, hydroxychloroquine, D-pénicillamine, azathioprine). Tous ces travaux ont abouti aux mêmes conclusions : le méthotrexate est largement supérieur au placebo et, selon certaines études, s'avérerait égal ou supérieur à l'azathioprine et aux sels d'or injectables.

L'amélioration clinique survient en 4-6 semaines, situation bien différente des 3 à 6 mois nécessaires avec les traitements de fond classiques. L'interruption conduit habituellement à une reprise d'évolutivité clinique de l'affection après quelques semaines, ce qui fait du méthotrexate un traitement certes de fond mais principalement suspensif (comme beaucoup d'autres traitements dits de fond, y compris la cyclosporine). La réintroduction du médicament est régulièrement de nouveau efficace (ce qui le différencie aussi des autres traitements de fond). Les rémissions vraies restent rares (entre 7 et 14 % des cas).

Le résultat clinique est régulièrement brillant avec une réduction importante non seulement des paramètres subjectifs (douleur, raideur) mais aussi objectifs (gonflement articulaire). L'amélioration biologique est le plus souvent tout aussi spectaculaire, avec une réduction nette, voire la normalisation des paramètres inflammatoires (en retard cependant par rapport à la clinique). Il ne semble pas y avoir, du moins *in vivo*, d'effet du méthotrexate sur la production du facteur rhumatoïde.

L'épargne stéroïdienne est intéressante : dans notre expérience, en moyenne environ 3 mg de prednisolone sont épargnés chaque jour après 3 mois de traitement et elle se maintient. En pratique, elle n'est pas possible chez tous les patients, mais 10 % d'entre eux peuvent arrêter toute corticothérapie (gain de 9 mg/j environ).

Une éventuelle réduction de l'évolutivité radiologique est en cours d'investigation.

La compliance thérapeutique est remarquable : 80 % à 2 ans (soit arrêt dans seulement 20 % des cas : 5 % pour inefficacité et 15 % pour effets secondaires) et 60 % à 5 ans (soit arrêt dans 40 % des cas : 15 % pour inefficacité et 25 % pour effets secondaires). Des études prospectives à long terme ont démontré que le bénéfice clinique pouvait être maintenu jusqu'à 7 à 8 ans avec une faible incidence d'effets secondaires (5). C'est ce remarquable taux de maintenance thérapeutique à long terme qui positionne actuellement le méthotrexate comme la meilleure thérapeutique de fond actuellement la plus utilisée dans l'indication de la polyarthrite rhumatoïde sans complications extra-articulaires. Certains rhumatologues la positionne même comme le premier traitement de fond de choix (étant donné sa rapidité d'action) dans des formes débutantes extrêmement agressives de polyarthrite rhumatoïde.

Les polyarthrites rhumatoïdes avec manifestations extra-articulaires sous formes de vascularites, de polyuvérites, de sérites ou les fortes noduloses rhumatoïdes ne représentent pas à ce jour des indications de mise sous méthotrexate. Quelques cas de vascularites sont apparues sous méthotrexate mais leur fréquence n'est pas différente

de celle des polyarthrites rhumatoïdes justifiant des mises au point hospitalières, et ne recevant pas de méthotrexate (6).

Toxicité

La toxicité du méthotrexate aux doses utilisées dans la polyarthrite rhumatoïde est tout à fait différente de celle observée en pratique oncologique où le méthotrexate est utilisé à de très fortes doses (200 à 1.000 mg/m² de surface corporelle par cure).

Dans la polyarthrite rhumatoïde, l'incidence des effets secondaires dus au méthotrexate est extrêmement variable selon les études, allant de 37 à 54 %. Le plus souvent ces effets secondaires sont peu gênants et n'entraînent que rarement l'arrêt de la thérapeutique (8 à 16 % des cas).

Sauf dans la pneumopathie d'hypersensibilité, leur fréquence augmente avec la dose utilisée. Beaucoup d'entre eux peuvent être réduits par l'utilisation d'une supplémentation en acide folique à faible dose (1 à 5 mg par jour, 5 jours sur 7).

1. L'atteinte hépatique.

Près de 1 patient sur 3 peut présenter une élévation modérée (moins de 3 x les valeurs normales) des tests de cytolyse. Un ajustement de la dose est souvent possible, réduisant la cytolyse tout en gardant une efficacité thérapeutique. Ce n'est que pour des valeurs persistant à plus de 3 x les normes (5 x pour certains auteurs!) que l'on suspend le méthotrexate. Le rôle d'un apport concomitant d'alcool est majeur dans la cytolyse observée. Le problème d'une éventuelle fibrose hépatique (cirrhose?) aux doses rhumatologiques n'est pas définitivement clarifié; mais dans les plus longues séries sous contrôle depuis 7 ans de traitement ainsi que l'expérience de très nombreuses équipes rhumatologiques, aucun problème hépatique significatif n'est rapporté. Certaines équipes suivent des patients traités depuis plus de 15 ans (dose cumulative de près de 6 g) sans rencontrer de problème. La dernière étude épidémiologique sur plus de 16.600 polyarthrites rhumatoïdes (avec un recul de 5 ans) et de 1.700 patients (recul de 10 ans) (7) ne retrouve que 24 cas de cirrhose, soit une incidence d'un pour mille à 5 ans de traitement. Cette situation contraste donc fortement par rapport à celle observée dans le psoriasis. En effet, une fibrose ou une cirrhose ont été observées chez 3-5 % des patients souffrant de psoriasis et traités avec de faibles doses quotidiennes atteignant 1,5 g en cumulatif. Dix pour cent des patients souffrant de psoriasis et traités par de faibles doses hebdomadaires présentaient une fibrose stade 3 ou une cirrhose lorsque la dose cumulative atteignait 5 g (alors qu'aucune anomalie n'était évidente après 1,7 g). La consommation concomitante d'alcool est un co-facteur que l'on ne peut négliger. D'autre part, la sensibilité à cet effet des patients souffrant de psoriasis semble bien supérieure à celle des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde. Il n'est donc pas recommandé de pratiquer une biopsie hépatique après 2 g cumulatifs (comme dans le psoriasis). Dans la polyarthrite rhumatoïde, le risque lié à l'acte technique est largement supérieur au risque de développer l'effet secondaire.

2. Les troubles digestifs (10 %).

Essentiellement sous la forme de nausées, de diarrhées, de douleurs abdominales ou de stomatite, ils apparaissent dans le décours de la prise orale et durent 24 à 48 heures. Le fractionnement des doses ou le passage à la forme parentérale (10 mg, soit 2 fioles, en im une fois/semaine) représentent alors une bonne alternative, puisqu'ils disparaissent dans plus de 60 % des cas.

3. L'atteinte cutanée (4 %).

Rare, elle se présente sous la forme de prurit, d'urticaire, de stomatite ou d'alopécie. Inquiètes de par l'absence de notice dans le conditionnement et la "mauvaise" réputation du médicament liée à l'emploi en cancérologie, il faut d'emblée rassurer les femmes de la rareté et de la réversibilité de l'alopécie.

4. L'atteinte hématologique (3 %).

La fréquence de la neutropénie et de la thrombopénie dépend de la dose utilisée. Même aux faibles posologies utilisées en rhumatologie, une réduction de l'élimination rénale du méthotrexate peut avoir des conséquences catastrophiques allant jusqu'à l'aplasie mortelle. L'atteinte de la lignée rouge se manifeste fréquemment sous la forme d'une macrocytose oscillant entre 95 et 102 m³ le plus fréquemment. Elle est liée à l'activité anti-folate du médicament. A ces valeurs, elle ne nécessite habituellement pas de traitement. En cas de macrocytose supérieure à 105 m³, et de manière à éviter une anémie mégalo-blastique, un traitement par acide folinique (Leucovorin®, Ledervorin®) peut être instauré. La toxicité hématologique est généralement précipitée par l'apparition de co-facteurs : une dégradation de la fonction rénale, un déficit non traité en acide folique, l'utilisation concomitante d'antibiotiques à activité anti-folate tels le Bactrim® et l'Eusaprim®.

5. L'atteinte pulmonaire interstitielle.

Idiosyncrasique, elle est très rare mais en l'absence de réaction thérapeutique immédiate potentiellement mortelle. Survenant à n'importe quel moment du traitement, et peut-être plus fréquemment si une fibrose débutante (altération de la DCO) est présente (cette association n'est pas formellement démontrée), elle se manifeste par une température et une toux. La radiographie montre alors différentes opacités floconneuses dans tout le champ pulmonaire. Le lavage broncho-alvéolaire démontre de manière caractéristique une alvéolite lymphocytaire. Sans traitement, les échanges gazeux seront rapidement altérés. A ce moment, l'administration d'une mégadose (1 g) de Solumedrol® renverse encore totalement la situation péjorative. Le patient sera donc éduqué à détecter ces symptômes annonciateurs et à se mettre en rapport immédiatement avec le rhumatologue prescripteur, de préférence de suite en milieu hospitalier. Certains auteurs téméraires (rares) assurent qu'après le traitement de cette pneumopathie, il est possible de prescrire la médication sans problème. Cette attitude est fortement déconseillée.

Nodules rhumatoïdes. — Une forme spéciale de nodulose, apparaissant en cours de traitement et en des localisations fort atypiques (dos, fesses, tendon d'Achille) est décrite chez une minorité de patients.

Effets secondaires généraux. — Des maux de tête, des vertiges, un état de fatigue ou des altérations d'humeur peuvent parfois également apparaître.

Infections. — Elles sont exceptionnelles. Elles peuvent inclure des infections herpétiques disséminées et localisées, des infections fongiques ou même des infections à *Pneumocystis carinii*.

Effet tératogène. Le cas de la grossesse. — Le méthotrexate est abortif et tératogène et est donc formellement contre-indiqué en cas de grossesse. Des méthodes de contraception efficaces sont donc indispensables lorsqu'il est proposé chez des jeunes femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde. Il n'a pas été observé d'augmentation de fréquence d'anomalie congénitale chez les enfants nés de mère traitée par méthotrexate avant la conception. On recommande classiquement de l'arrêter trois mois avant une grossesse.

Effet oncogène. — Aucun pouvoir oncogène n'a été formellement démontré avec des faibles doses de méthotrexate dans des populations de patients souffrant de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde. Cependant des études à long terme sur des grandes séries sont nécessaires pour confirmer ce fait. Quelques cas tout à fait isolés de lymphomes de faible grade de malignité ont été rapportés avec une réversibilité totale à l'arrêt du méthotrexate.

Malgré cette longue énumération d'effets secondaires potentiels, la bonne connaissance de la molécule, le respect de ses contre-indications et une surveillance biologique clinique mensuelle régulière sont le garant de la bonne tolérance à long terme de cette médication.

Contre-indications. — Les contre-indications absolues qui doivent être respectées sont les suivantes : insuffisance rénale (clairance de créatinine inférieure à 50 ml/min) (8) (tableau I), antécédents d'accidents médicamenteux hématologiques, présence d'autres médicaments cytotoxiques, d'une affection hépatique telle que cirrhose ou stéatose et d'une intoxication éthylique chronique, grossesse, absence de contraception efficace, maladie infectieuse évolutive, mauvaise coopération du patient.

Surveillance biologique. — La surveillance biologique (tableau II) comporte habituellement un contrôle de la cytologie sanguine et des plaquettes, un contrôle de la fonction rénale et des enzymes hépatiques toutes les 4 à 6 semaines.

Développements futurs en rhumatologie

Devant ces observations enthousiastes dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, d'autres indications sont à l'étude (3, 9). Ainsi, la polyarthrite psoriasique et

Tableau II.

En pratique, devant un traitement par méthotrexate, il faut :

Avant le traitement :

- a) rechercher une contre-indication : insuffisance rénale, antécédents d'accidents médicamenteux hématologiques, présence d'autres médicaments cytotoxiques, d'une affection hépatique telle cirrhose ou stéatose et d'une intoxication éthylique chronique, désir de procréation et grossesse;
- b) anamnèse médicamenteuse de manière à être conscient d'éventuelles interactions;
- c) informer et rassurer le patient sur la nature du médicament; lever toute ambiguïté en ce qui concerne la notion de "chimiothérapie".

Pendant le traitement :

- a) s'assurer du respect de la prise hebdomadaire; lui remettre un petit formulaire écrit stipulant qu'il prend du méthotrexate et ne peut l'associer à un autre inhibiteur des folates (tels Bactrim®-Eusaprim®);
- b) prévenir le patient des signes d'intolérance pulmonaire (T°, toux, dyspnée) et lui expliquer la démarche à suivre; prévenir le médecin traitant de la fréquence et de la bénignité de la cytolysé hépatique;
- c) faire une biologie sanguine, hépatique et rénale tous les 15 jours pendant deux mois puis tous les mois; conseiller une modération de consommation de boissons alcoolisées.

Arrêter le traitement :

- a) en cas de leucopénie inférieure à 3.000 éléments/mm³ ou de thrombopénie inférieure à 100.000 éléments/mm³, en cas de valeurs de transaminases supérieures à 3-5 fois les normes malgré une adaptation de la posologie et la supplémentation quotidienne en acide folique;
- b) immédiatement et hospitaliser le patient si intolérance pulmonaire;
- c) en cas d'inefficacité après 6 mois pour une dose maximale de 15-20 mg/sem dans la PR.

Modifier le traitement :

- a) passage à la voie im en cas de diarrhée ou de douleurs abdominales;
- b) réduction des doses en cas de dermatose, prurit ou alopecie.

certaines formes du syndrome de Reiter peuvent également bénéficier d'un traitement par méthotrexate, à des doses légèrement supérieures. Le lupus articulaire mais aussi certaines formes de maladies systémiques (polymyosite, périartérite noueuse, maladie de Wegener) sont autant de nouvelles cibles en voie d'investigation. Récemment, nous avons rapporté une efficacité remarquable et à long terme du méthotrexate dans les complications musculo-squelettiques de la sarcoïdose (10).

Bibliographie

1. FARBER S. — Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin). *N Engl J Med*, 1948, 238, 787-793.
2. GUBNER R, AUGUST S, GINSBERG V. — Therapeutic suppression of tissue reactivity. Effect of aminopterin in rheumatoid arthritis and Psoriasis. *Am J Med Sci*, 1951, 221, 176-182.
3. SCHNABEL A, GROSS WL. — Low-Dose methotrexate in rheumatic diseases—efficacy, side effects, and risk factors for side effects. *Sem Arthritis Rheum*, 1994, 23, 310-327.
4. WILLIAMS HJ, WILLKENS RF, SAMUELSON CO Jr. — Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis : a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*, 1985, 28, 721-730.
5. WEINBLATT ME, WEISSMAN BN, HOLDSWORTH DE. — Long-term prospective study of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis : 84-month up-date. *Arthritis Rheum*, 1992, 35, 129-137.
6. KAYE O, BECKERS C, PAQUET P, ARRESE-ESTRADA J, PIERARD G, MALAISE M. — Cutaneous vasculitis onset in patients with rheumatoid arthritis treated or not with methotrexate. *J Rheumatol*, 1995 (sous presse).
7. WALKER AM, FUNCH D, DREYER NA. — Determinants of serious liver disease among patients receiving low-dose methotrexate for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1993, 36, 329-335.
8. KAYE O, BECKERS C, MALAISE MG. — Toxicity to methotrexate in rheumatoid arthritis and renal dysfunction. *Arthritis Rheum*, 1994, 37, 553 (S252).
9. KAYE O, BECKERS C, MALAISE MG. — Applications cliniques nouvelles du méthotrexate en rhumatologie. *Med et Hyg*, 1994, 52, 1665-1670.
10. KAYE O, PALAZZO E, GROSSIN M, BOURGEOIS P, KAHN MF, MALAISE MG. — Low dose methotrexate : an effective corticosteroid-sparing agent in the musculoskeletal manifestations of sarcoidosis. *Br J Rheumatol*, 1995 (sous presse).

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr O. Kaye, Service de Rhumatologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.