

Mise au point
Méthotrexate en médecine interne
Methotrexate in Internal Medicine

Hassane Harouna, Mina Mouddatir, Khadija Echchilali, Fatima Zahra Alaoui, Hassan El Kabli

Correspondance

Hassane Harouna MD
Service de Médecine Interne, CHU Ibn Rochd,
Casablanca – Maroc
E-mail : hassaneharouna74@gmail.com

Summary

Méthotrexate (MTX) is an immunosuppressant belonging to the class of anti-metabolites or antifolates. It is always prescribed at high dose in oncology and at low dose for the treatment of autoimmune diseases. MTX has several actions such as antiproliferative, anti-inflammatory and immunomodulatory effects. Its metabolism is mainly hepatic and its elimination is renal. On the down side, MTX possesses multiple side effects that require careful monitoring. Its indications are mainly to treat certain types of neoplasia such as leukemia, non-Hodgkin lymphoma, and breast cancer. It is also used for the treatment of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis. The indications, benefits and safety of use of MTX in internal medicine should be further documented by prospective and comparative trials.

Key words: methotrexate, internal medicine, indications, rheumatoid arthritis.

Article information

Received: September 23, 2017

Accepted: November 4, 2017

Résumé

Méthotrexate (MTX) est un immunosuppresseur appartenant à classe d'anti métabolites ou antifolates. Il est prescrit à haute dose en cancérologie et à faible dose pour le traitement des maladies auto-immunes. Il possède plusieurs actions à la fois antiproliférative, anti-inflammatoire et immunomodulatrice. Il a un métabolisme hépatique et une élimination rénale. Cependant, le méthotrexate présente de multiples effets secondaires nécessitant une surveillance rigoureuse. Il s'utilise pour traiter certains types de néoplasies comme les leucémies, les lymphomes non hodgkinien, et le cancer du sein. On l'utilise également pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite psoriasique et du psoriasis. Les indications, les avantages et la tolérance du méthotrexate en médecine interne doivent être mieux documentés par des essais prospectifs et comparatifs.

Mots clés : méthotrexate, médecine interne, indications, polyarthrite rhumatoïde

Historique de l'article

Reçu le 23 septembre 2017

Accepté le 4 novembre 2017

Introduction

Les immunosuppresseurs, parfois appelés immuno-dépresseurs, sont définis comme des produits déprimant les réponses immunitaires lorsque celles-ci s'avèrent exagérées ou pathologiques. Dans les années 1950 après l'ère de la chimiothérapie type cyclophosphamide, le méthotrexate a été synthétisé et administré de prime abord dans les leucémies. Il présente de nombreuses indications en médecine interne au prix d'effets secondaires importants. L'objectif du présent article est de faire une mise au point sur l'utilisation du méthotrexate en médecine interne, vu sa place importante parmi les autres grands groupes d'immunosuppresseurs et le rôle salvateur qu'il joue dans les maladies auto-immunes et les maladies auto-inflammatoires.

Mode d'action

Le méthotrexate est un analogue de l'acide folique, cofacteur essentiel dans la synthèse de précurseurs de l'acide desoxyribonucléique (ADN) et de l'acide ribonucléique (ARN). Pour être actif, l'acide folique doit être réduit en tetrahydrofolates par une enzyme, la dihydrofolate réductase (DHFR). Il inhibe la DHFR par compétition avec l'acide folique, interrompant ainsi la synthèse d'ADN et d'ARN. Son efficacité résulte de l'action antiproliférative liée à l'inhibition de la DHFR, mais aussi d'activité anti-inflammatoire et immunomodulatrice : à faibles doses, il inhibe le chimiotactisme des polynucléaires, inhibe la réaction inflammatoire cutanée induite par la fraction C5a du complément ainsi que le chimiotactisme induit par la fraction B4 et diminue le nombre de cellules dendritiques T6 dans l'épiderme. Il pourrait également inhiber de façon dose-dépendante la liaison de l'IL-1 avec ses récepteurs sur les lymphocytes T. Le méthotrexate pénètre dans la cellule cible essentiellement par un système de transport actif et pour une faible part par diffusion passive. Il est transformé dans le milieu intracellulaire en dérivés polyglutamates actifs. Ces dérivés sont très lentement relargués dans le milieu extracellulaire et responsables des effets rémanents de la molécule. A titre d'exemple, le méthotrexate est stocké plusieurs semaines dans le rein et plusieurs mois dans le foie. Il est faiblement métabolisé (environ 6 % de la dose administrée) par une aldéhyde oxydase hépatique, le principal métabolite étant le 7-hydroxy-méthotrexate. Il est rapidement éliminé sous forme inchangée par voie urinaire (50 à 80 %) et a un moindre degré par la voie biliaire. Il est soumis à un cycle enterohépatique, ce qui explique une demi-vie d'élimination prolongée, de l'ordre de dix heures. L'élimination est diminuée en cas d'insuffisance rénale avec risque de majoration de la toxicité de la molécule (1).

Indications en médecine interne

Le méthotrexate est très utilisé en médecine interne dans les indications suivantes:

- Polyarthrite rhumatoïde (PR) :

Le méthotrexate constitue actuellement le traitement de référence de la PR ("Gold Standard") à l'échelon mondial (2).

La posologie recommandée en France est en moyenne de 15 mg par semaine. Une réunion nationale d'experts en 2005 retenait une posologie initiale conseillée du MTX dans la PR au minimum de 10 mg/semaine en prenant en compte la sévérité de la maladie et le terrain du patient. L'efficacité du produit est « rapide », apparaissant en 4 à 6 semaines. « Le contrôle devrait être fréquent en cas de maladie active (tous les 1-3 mois) ; en cas d'absence d'amélioration à 3 mois après l'initiation du traitement ou si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint à 6 mois, le traitement doit être réajusté ». Recommandation n°3 EULAR 2013.

L'arrêt du MTX s'accompagne souvent d'un rebond précoce de la PR 4 semaines plus tard. Outre l'amélioration de l'activité clinique, on constate fréquemment une évolution favorable, des indices fonctionnels et de la qualité de vie. L'administration d'acide folinique ou folique peut être associée pour améliorer la tolérance, sans preuve formelle d'efficacité.

- Arthrite juvénile idiopathique : dans les formes poly articulaires actives et sévères.

Le méthotrexate est actuellement le plus utilisé dans cette indication. Les doses varient de 0,4 à 0,5 mg/Kg/semaine. La voie d'administration est habituellement orale. En cas d'échec relatif et/ou d'intolérance digestive, la voie parentérale (sous cutanée) doit être utilisée.

- Psoriasis de l'adulte étendu à plus de 50% de la surface corporelle et si non

Répondant aux traitements conventionnels, l'érythrodermie psoriasique et le psoriasis

pustuleux. Il est prescrit à la dose de 10 à 25 mg par semaine.

- Rhumatisme psoriasique (RP) de l'adulte :

« Il est nécessaire de prescrire un traitement de fond (méthotrexate) dans les formes oligo ou poly-articulaire en échec du traitement AINS ». Recommandations n°3 des R.E.S, 2007 (3). Le méthotrexate est le traitement de base du RP et du psoriasis cutané. Il peut être utilisé aux mêmes doses que dans la PR avec la possibilité de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de monter jusqu'à une dose de 25 mg/semaine.

- Spondylarthrite ankylosante S A (forme à prédominance périphérique) :

Malgré l'absence de preuve d'efficacité, le méthotrexate compte parmi les traitements de fond les plus utilisés dans la S A. La posologie habituelle est de 7,5 mg par semaine. Les études rigoureuses du méthotrexate dans la S A sont rares dans la littérature (4).

- Arthrite réactionnelle : Les patients dont les symptômes invalidants résistent aux AINS et à la sulfasalazine peuvent répondre aux immunosuppresseurs comme le méthotrexate (jusqu'à 20 mg/semaine).
- Lupus érythémateux systémique : Les indications actuelles du MTX à la dose de 10 à 25 mg par semaine semblent donc se limiter aux formes cutanéoparticulaires de lupus érythémateux systémique, gardant un niveau de cortico-dépendance trop élevé malgré le recours à l'hydroxychloroquine (5).
- Myopathies inflammatoires : Le méthotrexate est administré en l'absence de réponse à la corticothérapie (6).

- Dans la polymyosite et la myosite de chevauchement, certains préconisent l'association de MTX en 1ère ligne aux corticoïdes (7). L'administration s'effectue par injection hebdomadaire intramusculaire ou per os à la posologie moyenne de 0,3 à 0,4 mg/kg/semaine.

- Dans la dermatomyosite: Le traitement administré à des doses allant en règle de 2,5 mg à 30 mg/semaine semble être efficace sur les manifestations cutanées et musculaires avec une assez bonne tolérance (8).

- Sclérodémie localisée et systémique avec manifestations cutanées, articulaires et myosites associées. La dose du méthotrexate administrée est de 10 à 25mg/ semaine par voie orale, sous cutané ou intramusculaire pour une durée de 6 à 12 mois.

- Syndrome de sjogren : Le méthotrexate est administré si synovite ou atteinte osseuse à la posologie de 10 à 15 mg par semaine.

- Maladie de crohn : Le MTX permettrait une amélioration de 80% des formes corticodépendantes de la maladie de crohn, avec une rémission dans 40 à 50% des cas (9). Il est prescrit à la dose maximale de 25 mg/kg/semaine.

- Maladie d'Horton :

- Formes corticorésistantes ou corticodépendantes d'emblée dans un but d'épargne cortisonique (10).

Le méthotrexate est administré surtout pour l'atteinte articulaire à la posologie de 0,3mg/kg/semaine per os.

- Dans la pseudopolyarthrite rhizomélisque, il est prescrit à la posologie de 0,3mg/kg/semaine per os ou IM.

- Maladie de Takayasu : Le méthotrexate est utilisé dans les formes actives, lorsque les corticoïdes sont inefficaces ou s'il existe une corticodépendance. Il a fait preuve de son efficacité, à la dose moyenne de 17mg/semaine entraînant une rémission chez 80 % des malades (11).

- Maladie de Wegener :

- Maintien de la rémission (après cyclophosphamide + prednisone) (12).

- Induction de la rémission dans les formes limitées (+ prednisone) (13).

Il est prescrit à la posologie de 0,3 mg/kg/semaine par voie orale ou IM.

- Périartérite noueuse, micropolyangéite, Churg et Strauss:

Traitement d'entretien après cyclophosphamide et prednisonne à la posologie de 0,3 mg/kg/semaine par voie orale ou IM. A notre connaissance, il n'existe pas encore d'études. Cependant, quelques cas d'amélioration spectaculaire après introduction du méthotrexate chez des sujets atteints de périartérite noueuse cutanée ont été rapportés (14).

- Maladie de Behçet:

Le méthotrexate est utilisé, en cas de corticorésistance, dans les uvéites antérieures.

Quelques études ont rapporté le bénéfice du MTX dans les formes de neuro-Behçet sévères (15). Il pourrait avoir un effet d'épargne cortisonique agissant sur l'inflammation oculaire, l'atteinte neurologique et dans certains cas d'atteinte articulaire à la posologie de 10 à 25 mg par semaine.

- Sarcoïdose :
 - Formes sévères
 - En cas de non-amélioration au bout de 3 mois de traitement d'atteinte cardiaque, neurologique, rénale, ophtalmologique, stades radiologiques II et III symptomatiques, ORL ou hypercalcémie au cours de la sarcoïdose, par des corticoïdes à la dose de 1 mg/kg/jour, à visée d'épargne cortisonique (16), associé au méthotrexate ; à la posologie de 10 à 15 mg en une seule prise par semaine .
- Dans l'histiocytose X avec atteinte cutanée, le méthotrexate est prescrit à la dose de 0,3 mg/kg/semaine dans le cadre d'une chimiothérapie B-MACOP
- Polychondrite atrophiante : il est recommandé de prescrire à la posologie moyenne de 17,5 mg par semaine.
- Colites inflammatoires : il est prescrit à la dose maximale de 25 mg/kg/semaine.

- Syndrome de Cogan, la dose recommandée peut aller jusqu'à 25mg/semaine.

L'utilisation du méthotrexate à la dose variable de 7,5 à 40 mg par semaine per os ou IM, a permis la régression de l'atteinte oculaire ou viscérale résistante à la corticothérapie.

- Le méthotrexate a montré son efficacité dans les affections oculaires suivantes: ophtalmie sympathique, cyclite, sclérite, pseudo-tumeur inflammatoire, myosite orbitaire, vasculite rétinienne et iritis liées à l'arthrite rhumatoïde juvénile pour une posologie maximale de 25 mg/kg/semaine (17).

- Maladie de Still de l'adulte :

Le méthotrexate permet une épargne cortisonique et est utilisé en cas de corticorésistance ou corticodépendance à la dose de 7,5 à 15 mg/kg/semaine (18).

Effets secondaires

Ils doivent être parfaitement connus car ils sont potentiellement graves. Il faut donc les rechercher systématiquement afin de les identifier et de les prévenir. Les effets secondaires du méthotrexate à dose faible ou modérée de l'ordre de 0,3 à 0,4mg/Kg/semaine surviennent en fonction de la durée et des doses cumulées, sont surtout dus à la toxicité directe de la molécule, mais parfois à des réactions immunoallergiques.

Il s'agit des effets :

- Digestifs : surtout avec la prise orale ; dose faible de 0,3 mg/kg/semaine, ne compromettent pas la poursuite du traitement. Des nausées, vomissements, dyspepsie, douleurs abdominales, diarrhée, anorexie, stomatite, aphtes buccaux, mucite. La prévention des mucites se fait par administration de folates (2,5 à 5mg/semaine 24 heures après le méthotrexate) (1).
- Hépatiques : la physiopathologie de l'hépatotoxicité liée au méthotrexate est mal connue. L'incidence augmente avec

la dose cumulée en général inférieure à 2000 mg, la cirrhose ou l'hépatite chronique avec fibrose, stéatose. Augmentation des transaminases : La cytolyse hépatique est l'anomalie la plus fréquemment observée chez les patients traités par MTX (19).

- Pulmonaires : Complication la plus grave du traitement, imprévisible, non liée à la dose, ni à la voie d'administration. Peut conduire au décès. Pneumopathie interstitielle hypoxémiante d'hypersensibilité (toux sèche, dyspnée, parfois fièvre et éosinophilie conduisant à l'arrêt immédiat et définitif du traitement) : Le risque de pneumopathie interstitielle de mécanisme immunoallergique au cours du traitement par MTX à faibles doses n'est pas exceptionnel puisque son incidence serait de l'ordre de 3 % chez des sujets traités pour polyarthrite rhumatoïde (20). L'évolution est favorable sous corticoïdes massives. La surveillance de la fonction respiratoire ne permettant pas de prévoir ces épisodes, il est inutile de pratiquer de façon systématique des explorations fonctionnelles respiratoires. Les explorations complémentaires ne seront donc demandées qu'en cas de signes cliniques évocateurs (21). La survenue de fibrose avec insuffisance respiratoire est décrite.

Fibrose pulmonaire : C'est un effet secondaire qui a été rapporté par les rhumatologues lors du traitement de la polyarthrite rhumatoïde par MTX. Ce dernier augmente le taux de l'adénosine au niveau du parenchyme pulmonaire favorisant ainsi ses effets profibrotiques sur le poumon (22).

Pneumopathies interstitielles diffuses : Cette affection commence généralement dans les 5 premiers mois suivant le début du traitement pour des doses cumulées de 60 à 250 mg de MTX (23).

La prévalence et l'incidence des pneumopathies interstitielles diffuses (PID) induites par le MTX

sont variées selon les études. La prévalence est généralement estimée entre 2 et 10%.

Manifestations respiratoires infectieuses :

Des infections pulmonaires virales opportunistes appartenant au groupe des herpès viridae, comme le cytomégalovirus (CMV) ont été rapportées.

Les pneumopathies bactériennes à pyogènes sont plus fréquentes chez les patients traités par MTX que dans la population générale (3%) et leur évolution est en règle favorable. Quelques cas de pneumocystoses pulmonaires ont été rapportés, dans un contexte de lymphopénie et/ou de traitement corticoïde chez des patients recevant une dose supérieure à 30 mg par semaine de MTX (24).

-Hématologiques : Liés à la toxicité médullaire. Leucopénie, thrombocytopénie modérée, anémie ou macrocytose (rares), possibles dès la 1ère prise et réversibles à l'arrêt du traitement. Ils peuvent apparaître à des doses aussi faibles que 25 mg/semaine allant d'une cytopénie à une pancytopénie potentiellement mortelle (25).

- Cutanés : Alopecie (rare), raréfaction des cheveux, photosensibilité, ulcérations cutanées et muqueuses, à traiter par soins locaux ou généraux quand elles sont très étendues, nodulose rhumatoïde induite ou aggravée par MTX (peut être améliorée par plaquenil), éruptions cutanées, érythème des extrémités, prurit, urticaire, desquamation palmo-plantaire, stomatites, des rares cas de dermatoses bulleuses et de vascularite ont été rapportées. Enfin, de très rares cas de toxidermies graves ont été signalées, à faibles doses (0,3 à 0,4 mg/kg/semaine) ou après administration à doses élevées supérieure à 0,4 mg/kg/semaine (26).
- Infectieux : Zona, infections pulmonaires, cutanées, articulaires et des tissus mous. Infections à germes opportunistes rares mais possibles (pneumocystis carinii, aspergillus, cryptococcus, CMV). Ces cas décrits

dans la littérature concernent des malades traités par de faibles doses de méthotrexate soit en monothérapie (27).

- Rénal : La toxicité rénale grave liée au MTX à faible dose est rarement rapportée; cependant des perturbations de la fonction rénale au cours du traitement par MTX ont été signalées dans plusieurs études. L'anomalie fréquemment rencontrée est la diminution de la clairance de la créatinine (28).
- Osseux : Une ostéopathie liée au méthotrexate a été décrite, survenant parfois après un traitement de courte durée à la posologie de 0,3 mg/kg/semaine prescrit soit dans le cadre d'une polyarthrite rhumatoïde, soit dans celui d'un psoriasis. Les signes cliniques de cette complication rare consistent en des douleurs importantes tibiales inférieures avec fracture radiologique et ostéoporose. Ces manifestations obligent l'interruption du traitement (29).
- Risque oncogène : Ce risque paraît peu important lors d'administration de faibles doses. Il existe cependant, une légère augmentation du risque de carcinomes cutanés (surtout épidermoïdes) en cas d'association à la puovathérapie.

Des observations de maladie de Hodgkin ou de lymphome non hodgkinien ont été rapportées au cours de traitement par méthotrexate à faible dose, certains ayant régressé simplement après arrêt du MTX (30).

- Articulaires : Accentuation des symptômes articulaires 24 à 48H après la prise.
- Oculaires : (pour de fortes doses) : il s'agit de conjonctivite, de photophobie, de douleurs oculaires (traitement par collyre à base de méthyl-cellulose)
- Tératogènes :

Le MTX étant tératogène, il est formellement contre-indiqué pendant la grossesse et pendant l'allaitement. A l'arrêt du traitement, il est

nécessaire d'attendre un cycle ovarien avant d'autoriser une grossesse. Chez l'homme, la diminution de fertilité par oligospermie est discutée, mais le risque mutagène, aussi faible qu'il soit, fait recommander d'attendre au moins la durée d'un cycle de spermatogenèse, soit 74 jours après l'arrêt du traitement, avant procréation. Certains auteurs préconisent même d'attendre trois mois, sans pouvoir documenter cette attitude (31).

- Sexuels : Baisse de libido et troubles de l'érection lors de l'administration du méthotrexate à dose faible (32).
- Neurosensoriels : Céphalées, vertiges, acouphènes, somnolence, paresthésies, troubles de l'humeur, syndrome dépressif survenant à une faible dose (32).

Bilan pré-thérapeutique

- Le bilan clinique : il comprend avant tout un interrogatoire et un examen clinique à la recherche d'éventuelles contre-indications ou précautions d'emploi. Une contraception efficace doit être instaurée chez la femme jeune en Age de procréation.
- Le bilan paraclinique comprend une numération formule sanguine (NFS) et une numération plaquettaire complétée par un dosage des folates sériques en cas de macrocytose, créatinine et urée plasmatiques, transaminases, gamma-GT, phosphatases alcalines, bilirubine, albuminémie, les sérologies des hépatites B, C et VIH, test de grossesse et une radiographie du thorax (1).

Précautions d'emploi

Utiliser une contraception efficace durant toute la durée du traitement et jusqu'à 4 mois après l'arrêt du méthotrexate. La conservation de sperme est également préférable avant la mise en route du traitement (1).

Interactions médicamenteuses

Il existe des interactions médicamenteuses avec :

- L'acide salicylique, la tétracycline, le chloramphénicol, la phénytone, la phénylbutazone, les anticoagulants, les barbituriques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Antibiotiques : pénicillines, bactrim avec risque d'agranulocytose ou d'aplasie médullaire, la néomycine et la colistine peuvent diminuer l'absorption du MTX après une prise orale.
- Antifongique
- Anticonvulsivants
- Vaccin contre fièvre jaune (1).

Contre-indications

Contre-indications absolues :

- Grossesse :

Le MTX est un médicament puissamment tératogène. Il est donc totalement contre-indiqué de donner ce traitement à une femme en âge de procréer, si elle n'a pas une contraception efficace (1).

- Allaitement :

Le MTX passe faiblement dans le lait, il faut donc l'éviter également chez la femme nourrissant au sein.

- insuffisance rénale avec clairance < 20 ml/min

Contre-indications relatives :

- obésité,
- diabète,
- Ulcère buccal ou gastroduodéal évolutif,
- affections respiratoires (Fibrose, Dilatation des bronches),
- hypo albuminémie,
- déficit immunitaire.
- Prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (1).

VIII. Surveillance au cours du traitement par MTX :

- Traitement par folates : diminue la toxicité digestive et peut être hématologique.
- La NFS et les transaminases doivent être surveillées toutes les semaines pendant le

premier mois de traitement, puis deux fois par mois pendant les trois mois suivants et enfin une fois par mois par la suite. Les autres paramètres du bilan hépatique tels que phosphatases alcalines, gamma-GT, bilirubine, la fonction rénale et l'albuminémie seront surveillés tous les trois mois. Un cliché thoracique annuel est à discuter en raison du faible risque de fibrose progressive.

Conclusion

Le méthotrexate est un immunosuppresseur qui est largement utilisé en médecine interne. Son emploi a permis d'améliorer le pronostic fonctionnel, vital dans diverses indications. L'efficacité thérapeutique dans les maladies auto-immunes ou auto-inflammatoires est très variable et en général satisfaisante. Dans la polyarthrite rhumatoïde, l'arrivée du méthotrexate, même s'il ne permet pas la guérison, a changé la qualité de vie des malades en réduisant le handicap et la mortalité.

Toutes ces actions immunosuppressives, s'exercent au prix d'effets secondaires multiples qu'il convient de surveiller. Les progrès réalisés récemment dans la compréhension de la physiopathologie laissent entrevoir l'espoir de disposer de thérapeutiques plus sélectives, plus efficaces avec peut-être moins d'effets secondaires.

Conflits d'intérêt :

Les auteurs déclarent l'existence d'aucun d'intérêt.

Contributions aux auteurs

Hassane Hamina et Hassan El Kabli ont conçu et rédigé le manuscrit. Mina Mouddatir, Khadija Echchilali, Fatima Zahra Alaoui ont révisé l'article. Tous les auteurs ont approuvé la version finale du manuscrit.

Remerciements

Les auteurs remercient leur collègue du service pour avoir corrigé le contenu de cette mise au point.

Références

1. Lebrun-Vignes B, Bachelez H, Chosidow O. Le méthotrexate en dermatologie : pharmacologie, indications, utilisation et précautions d'emploi. *Rev Med Interne*. 1999; 20 Suppl 3 : 384-392.
2. Sany J. Polyarthrite Rhumatoïde de l'adulte. John Libbey ed., Paris. 2003 :171-272.
3. Dernis E, Salliot C, Lavie F, Taylor W, aujoux-Viala C, Gossec L. Le traitement du rhumatisme psoriasique. *J Bone Spine*. 2009;76 :524-31.
4. Pérez-Guijo VC, Cravo A R, Castro M C, Font P, Muñoz-Gomariz E, Collantes-Estevez E. L'association au méthotrexate améliore l'efficacité de l'infliximab dans la spondylarthrite ankylosante. *Revue du Rhumatisme*. 2007; 74 :470-474.
5. Sato EI. Methotrexate therapy in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001;10:162-164.
6. Hachulla E. Dermatomyosite et polymyosite : aspects cliniques et traitement. *Ann Med Interne (Paris)*. 2001;152(7) :455-464.
7. Troanov Y, Targoff IN, Tremblay JL, Reza C, Annette L, Francois S. Myosite inflammatoire. *Medicine (Blatimore)*. 2005; 84(4):231-249.
8. Kasteler IS, Callen IP. Low-dose methotrexate administered weekly is an effective corticosteroid-sparing agent for the treatment of the cutaneous manifestations of dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol*. 1997; 36: 67-71.
9. Hachulla E. Dermatomyosite et polymyosite : aspects cliniques et traitement. *Ann Med Interne (Paris)*. 2001;152(7) :455-64.
10. Jover JA, Hernandez-Garcia C, Morado IC, Vargas E, Banares A, Fernandez-Gutierrez B. Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001; 134(2): 106-14.
11. Kasteler IS, Callen IP. Low-dose methotrexate administered weekly is an effective corticosteroid-sparing agent for the treatment of the cutaneous manifestations of dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol*. 1997; 36: 67-71.
12. Feagan BG1, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med*. 1995;332(5):292-297.
13. Jover JA, Hernandez-Garcia C, Morado IC, Vargas E, Banares A, Fernandez-Gutierrez B. Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001;134(2):106-114.
14. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, Rottem M, Sneller MC, Fauci AS. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis and rheumatism*. 1994;37(4):578-582.
15. De Groot K, Muhler M, Reinhold-Keller E, Paulsen J, Gross WL. Induction of remission in Wegener's granulomatosis with low dose methotrexate. *J Rheumatol*. 1998;25(3):492-495.
16. Stone JH, Tun W, Hellman DB. Treatment of non-life threatening Wegener's granulomatosis with methotrexate and daily prednisone as the initial therapy of choice. *J Rheumatol*. 1999;26(5):1134-1139.
17. Jorizzo JL, White WL, Wise CM, Zanolli MD, Sherertz EF. Low-dose weekly methotrexate for unusual neutrophilic vascular reactions: cutaneous polyarteritis nodosa and Behret's disease. *JAM Acad Dermatol*. 1991 ; 24: 973-978.
18. Hirohata S, Suda H, Hashimoto T. Low-dose weekly methotrexate for pro-gressive neuropsychiatric manifestations in Behcet's disease. *J Neurol Sci*. 1998;159:181-185.
19. Dahl MG, Gregory MM, Scheuer PJ. Methotrexate hepatotoxicity in psoriasis: comparison of different dose regimens. *Br Med J* 1972;1:654-656.
20. Grant W, Cannon MD. Methotrexate pulmonary toxicity. *Rheum Dis Clin North Am*. 1997;23:917-937.
21. Cottin V, Tebib J, Massonet B, Souquet PJ, Bernard JP. Pulmonary function in patients receiving long-term low-dose methotrexate. *Chest*. 1996; 109: 933-938.
22. Van der Veen MJ, Dekker JJ, Dinant HJ, Van Soesbergen RM, Bijlsma JW. Fatal pulmonary fibrosis complicating low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1995;22:1766-1768.
23. TCarson CW, Cannon GW, Egger J, Ward JR, Clegg DO. Pulmonary disease during the treatment of rheumatoid arthritis with low dose pulse methotrexate. *Sem Arthrit Rheumat*. 1987; 16: 186-195.
24. Shiroky JB, Frot A, Skelton JD, Haegert DG, Newkirk MM, Neville C. Complications of immunosuppression associated with weekly low dose methotrexate. *J Rheumatol*. 1991;18(8) : 1172-1175.
25. Bellaiche G, Maisonneuve L, Nouts A, Ley G, Slama JL. Aplasie médullaire mortelle après la première injection de méthotrexate chez une femme ayant une maladie de Crohn. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 3:1102-1103.
26. Aractingi S, Briant E, Marolleau JP, Verola O, Brice p, Dubertret L, *et al*. Decollements cutanes induits par le méthotrexate. *Presse Med* 1992; 21: 1668-1670.
27. Hilliquin p, Renoux, Perrot S, Puechal X, Menkes CJ. Occurrence of pulmonary complications during

methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996; 35 : 441-445.

28. Corinne Isnard-Bagnisa, Bruno Moulinb, Vincent Launay-Vachera, Hassan Izzedinea, Isabelle Tostivinta, Gilbert Deraya. Toxicite renale des anticancereux. *Nephrologie & Therapeutique*. 2005; 1(2):101–114.

29. RM, Dinant HI. Methotrexate osteopathy in long-term, low-dose methotrexate treatment for psoriasis and rheumatoid arthritis. *Arch Dermatol*. 1996; 132: 184-187.

30. Anonymous. Survenue de lymphomes malins au cours des traitements par le methotrexate à faibles doses. *Rev Presc*. 1994 ; 14: 154.

31. Morris LF, Harrod MI, Menter MA, Silverman AK. Methotrexate and reproduction in men: case report and recommendations. *J Am Acad Dermatol*. 1993; 29: 913-936.

32. L Guillevin. Immunosuppresseurs (à l'exception des indications cancérohématologiques) *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie pratique de Médecine*, 7-1150, 1998,3p.