

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE



Année 1992



106 017422 0

Thèse n° 11012

**METHOTREXATE ET
POLYARTHRITE RHUMATOIDE**

Facteurs prédictifs de la réponse thérapeutique

Etude rétrospective de 60 observations

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le : 14 Avril 1992

par

Jean-Christophe BERNARD

né le 15 Septembre 1961 à Montpellier (Hérault)

EXAMINATEURS DE LA THESE

- Monsieur le Professeur DESPROGES-GOTTERON Robert Président
- Monsieur le Professeur DUMAS Michel..... Juge
- Monsieur le Professeur LABROUSSE Claude..... Juge
- Monsieur le Professeur TREVES Richard..... Juge
- Madame le Docteur ARNAUD.....) Membres
- Monsieur le Docteur VENOT.....) Invités

THESE NED. LIMOGES 1992 N° 11012

Ex: 1



Sirip 376 276

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

Année 1992

Thèse n° 110

**METHOTREXATE ET
POLYARTHRITE RHUMATOIDE**

Facteurs prédictifs de la réponse thérapeutique

Etude rétrospective de 60 observations

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le : 14 Avril 1992

par

Jean-Christophe BERNARD

né le 15 Septembre 1961 à Montpellier (Hérault)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur DESPROGES-GOTTERON Robert Président
Monsieur le Professeur DUMAS Michel..... Juge
Monsieur le Professeur LABROUSSE Claude..... Juge
Monsieur le Professeur TREVES Richard..... Juge
Madame le Docteur ARNAUD.....) Membres
Monsieur le Docteur VENOT.....) Invités

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD
- ASSESEURS : Monsieur le Professeur PIVA
Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

* PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophtalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie orthopédique et Traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumo-Phtisiologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et Transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BRETON Jean-Christian	Biochimie
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardiaque
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de chirurgie digestive
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie-Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUPUY Jean-Paul	Radiologie
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAINANT Alain	Chirurgie digestive
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale
GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
GUERET Pascal	Cardiologie et Maladies vasculaires
HUGON Jacques	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
LABADIE Michel	Biochimie
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LASKAR Marc	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'adultes

LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
LOUBET René	Anatomie pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
MOULIES Dominique	Chirurgie infantile
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépatologie-Gastrologie-Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie
ROUSSEAU Jacques	Radiologie
SAUTEREAU Denis	Hépto-Gastro-Entérologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie-Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique
WEINBRECK Pierre	Maladies infectieuses

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A Coralie,

Pour ton soutien permanent et tes encouragements.

Pour tous les sacrifices que tu as consentis au cours de cette période.

En témoignage de mon amour.

A Sébastien et Anne-Charlotte,

Vous êtes mon équilibre.

A mes parents,

Vous avez toujours su m'apporter votre réconfort et votre confiance.

Que cette thèse soit la traduction de ma plus profonde gratitude et de mon amour.

A nos Juges,

A notre Directeur de Thèse,

Monsieur le Professeur TREVES,

- Professeur des Universités de Thérapeutique,
- Médecin des Hôpitaux,
- Chef de Service.

J'exprime ma profonde gratitude pour m'avoir fait confiance et m'avoir encouragé dans ma démarche de recherche.

Je le remercie de m'avoir appris que "mon exigence est ma ressource".

Paul VALERY.

Monsieur le Professeur DUMAS,

- Professeur des Universités de Neurologie,
- Médecin des Hôpitaux,
- Chef de Service.

J'adresse ma reconnaissance pour l'ouverture d'esprit qu'il démontre au delà des frontières pour ne viser qu'à soulager les hommes qui souffrent parce qu' "une vie ne vaut rien mais rien ne vaut une vie".

A. MALRAUX.

Monsieur le Professeur LABROUSSE,

- Professeur des Universités de Rééducation Fonctionnelle,
- Médecin des Hôpitaux,
- Chef de Service.

Je dois le témoignage de la passion, au service d'une haute conscience de l'art médical.

“Les raisonnables ont duré, les passionnés ont vécu”.

TOCQUEVILLE.

Au Docteur Marie ARNAUD,

Tes conseils éclairés et ton soutien m'ont permis d'atteindre cet objectif.
En témoignage de mon amitié et de ma reconnaissance.

Au Docteur Jacques VENOT,

J'ai été très touché par ta disponibilité chaleureuse et je te remercie pour ton aide précieuse sans laquelle l'étude statistique n'aurait pas été possible.

Sois assuré de toute ma reconnaissance.

A la mémoire de mon Grand-Père,

Pour sa confiance tout au long de mes études, je lui dédie ce travail.

A mes frères et ma soeur,

Puisse ce travail traduire ma plus profonde affection et mon attachement.

A Yves,

Car tu es à l'origine de ma vocation médicale,

A ma belle-famille,

Que cette thèse soit l'expression de mon attachement.

A Pierre-Marie,

Ton soutien logistique dans le monde abstrait de l'informatique m'a été d'une grande aide.

A mes collègues de l'Internat,

et en particulier à l'équipe du Billard.

A mes collègues Montpelliérains,

A tous ceux qui ont participé à ce travail.

PLAN

I - INTRODUCTION

II - RAPPEL HISTORIQUE DE L'UTILISATION DU METHOTREXATE

III - PHARMACOLOGIE DU METHOTREXATE

IV - MECANISME D'ACTION DU METHOTREXATE

A - Effet anti-inflammatoire

B - Effet immuno-modulateur

V - MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTIONS ET DE SURVEILLANCE DU METHOTREXATE

A - Bilan préthérapeutique

B - Posologie et voies d'administration

C - Durée du traitement et surveillance

D - Médications associées

E - Contre-indications

VI - EVALUATION DE LA REPONSE AUX TRAITEMENTS DE FOND

A - Critères d'appréciation de l'efficacité thérapeutique

B - Appréciation de la tolérance

C - Taux de maintien thérapeutique

VII - REVUE DE LA LITTERATURE

A - Efficacité du méthotrexate

B - Toxicité du méthotrexate

C - Facteurs prédictifs de la polyarthrite rhumatoïde

D - Facteurs prédictifs de la réponse au méthotrexate

VIII - ETUDE PERSONNELLE

A - Matériels et méthodes

- 1 - Caractéristiques de la population étudiée
- 2 - Critères d'évaluation de la réponse au méthotrexate
- 3 - Recherche des facteurs pronostiques de la réponse au traitement
- 4 - Méthodes statistiques

B - Résultats

- 1 - Traitement
- 2 - Efficacité
- 3 - Arrêts thérapeutiques
- 4 - Effets secondaires du MTX
- 5 - Taux de maintien thérapeutique
- 6 - Comparaison de la population masculine et féminine
- 7 - Facteurs pronostiques de la réponse au MTX
 - a) Analyse conduite dans la population globale de l'étude
 - b) Analyse séparée dans la population féminine
 - c) Comparaisons des variables initiales entre le groupe bons répondeurs et le groupe arrêt ou échec
- 8 - Facteurs pronostiques d'une intolérance

IX - DISCUSSION

A - Efficacité et tolérance du MTX

B - Facteurs pronostiques de la réponse au MTX

X - COMMENTAIRES

A - Méthodologie

B - Place du méthotrexate dans la stratégie thérapeutique actuelle de la polyarthrite rhumatoïde

XI - CONCLUSION

XII - BIBLIOGRAPHIE

ABREVIATIONS

MTX : Méthotrexate.

ARA : American Rheumatism Association.

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien.

HLA : Human Leucocyte Antigen.

ADN : Acide désoxyribonucléique.

ARN : Acide ribonucléique.

GGT : Gamma glutamyl transpeptidase.

PR : Polyarthrite rhumatoïde.

TGO : Transaminase glutamique oxaloacétique.

TGP : Transaminase glutamique pyruvique.

VS : Vitesse de sédimentation.

VGM : Volume globulaire moyen.

IM : Intra-musculaire

F.A.N. : Facteur anti-nucléaire

SZP : Salazopyrine

AZA : Azathioprine

D-PENI : D- pénicillamine

UNITES EMPLOYEES

Raideur matinale exprimée en mn.

VS en mm à la 1ère heure.

Hb (Hémoglobine) : g / 100 ml.

G. Blancs : 10^6 / l

Plaquettes : $\text{mm}^3 \times 10^3$

Urée : mmol / l (3,8 - 8,5)

Créatinine : μmol / l (60 - 100)

TGO : UI / l (9 - 35)

TGP : UI / l (7 - 50)

GGT : UI / l (4 - 65)

Albumine : g / l (37 - 42)

Alpha₂ globuline : g / l (4 - 7)

Gamma globuline : g / l (8 - 12)

VGM : μ^3

INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est classée par la plupart des auteurs dans le cadre nosologique des maladies auto-immunes.

D'étiologie encore inconnue, la PR est une maladie polyfactorielle dont l'expression clinique essentielle est articulaire mais aussi polysystémique liée à la vascularite rhumatoïde.

La fréquence de la PR est estimée à 1 % tous âges confondus et à 5 % entre 55 et 75 ans. Cette maladie est responsable d'une perte de la fonction articulaire et d'une nette atteinte à la qualité de la vie (in 13). La PR est également responsable d'une réduction de l'espérance de vie et les sujets atteints de PR avec vascularite ont une mortalité supérieure de 20 % après 50 ans par rapport aux témoins (107).

La réponse aux thérapeutiques dites de fond, au délai d'action souvent différé (2 à 3 mois), demeure insuffisante pour suspendre l'évolutivité de la PR. Il y a alors souvent nécessité pour cette affection au long cours d'utiliser successivement plusieurs traitements.

Ces données épidémiologiques et thérapeutiques soulignent l'intérêt d'une meilleure connaissance et la recherche incessante de la conduite thérapeutique pour maîtriser cette pathologie chronique.

Une des raisons de ces résultats décevants est peut-être une administration des traitements de fond trop tardivement dans la maladie ; d'où une réévaluation récente de la stratégie thérapeutique suggérée par de nombreux auteurs mais dont la conséquence est parfois une augmentation du risque iatrogène encouru.

Le méthotrexate (MTX) paraît être l'événement thérapeutique majeur de ces dernières années en rhumatologie (64) . Son efficacité et sa tolérance dans la PR sont reconnues depuis la publication de plusieurs travaux randomisés contre placebo et d'études ouvertes.

Malgré ces notions récentes, certaines questions et controverses persistent sur ce produit. Elles ne concernent non pas tant le mode, les règles de prescription et l'efficacité, actuellement bien définis, mais le développement potentiel des risques iatrogènes et la place de ce médicament dans le traitement de la PR.

Ceci souligne ainsi l'intérêt que nous aurions à disposer de facteurs pronostiques de la réponse au MTX dans l'établissement d'une stratégie thérapeutique

mettant en balance le bénéfice que l'on peut attendre et le risque encouru.

L'objet de notre travail, à propos d'une étude rétrospective de 60 dossiers de malades souffrant de PR et traités par le MTX, est la recherche d'éventuels facteurs permettant de prévoir la réponse au traitement et / ou le développement d'une toxicité.

Nous rapportons également notre expérience sur l'utilisation du MTX dont l'efficacité et la tolérance sont analysées en terme de taux de maintien thérapeutique et comparées aux principales séries de la littérature.

RAPPEL HISTORIQUE

L'améthoptérine ou méthotrexate (MTX) est un analogue structural de l'acide folique utilisé depuis 1947 comme agent anticancéreux puis en dermatologie dans le traitement du psoriasis cutané et du rhumatisme psoriasique à partir de 1960.

Mais le premier à reconnaître le potentiel thérapeutique au cours des maladies non malignes est GUBNER (48) en 1951. Il obtient une amélioration rapide dans le traitement de la PR mais non dénué d'effets secondaires en utilisant des doses quotidiennes de 1 à 2 mg pendant une semaine. Délaissé pendant plusieurs années, probablement lié à l'apparition des corticoïdes, il fallut attendre les années 80 pour que les effets bénéfiques du MTX à faible dose dans le traitement des PR sévères réapparaissent dans la littérature illustrée par une multitude de publications. Son emploi s'est codifié progressivement grâce à de nombreux travaux contrôlés. En 1991, le MTX dans la PR n'a pas encore en France l'autorisation de mise sur le marché (AMM), son utilisation étant approuvée par la Food Drug Administration (F.D.A) depuis 1988.

Le méthotrexate est aussi utilisé pour traiter certaines affections polysystémiques non malignes notamment lorsque celles-ci échappent aux schémas thérapeutiques habituels. Aussi, certaines formes graves de rhumatismes psoriasiques et quelques polymyosites peuvent également bénéficier de cette thérapeutique (102).

PHARMACOLOGIE

Les données actuelles sur la pharmacologie du MTX ont été décrites et précisées à partir de plusieurs revues de la littérature (18, 62, 84, 105, 106, 123, 138, 142).

Donné per os à faible dose de 5 à 15 mg par semaine ($< 30 \text{ mg/m}^2$), le MTX a une absorption rapide et quasi-complète (80 à 100 %) dans le grêle et suit un cycle entérohépatique. Pour une dose de 7,5 mg administrée per os, le pic sérique est atteint en une heure environ (18) et s'étale de 3 à 6 heures. Sa demi-vie est de 8 heures. La cinétique du MTX à doses faibles se caractérise par une décroissance biphasique des taux plasmatiques et par une grande variabilité individuelle imprévisible.

Les voies d'administration intra-musculaire ou intra-veineuse ne modifient pas les concentrations plasmatiques.

Le MTX est lié à 50 % aux protéines et principalement à l'albumine. Les déplacements de cette liaison sont de peu de conséquence aux faibles doses (105).

Le MTX est un diacide faible, hydrosoluble qui diffuse lentement au travers des membranes cellulaires. Son transport intracellulaire est actif sauf à très fortes doses.

Au-delà de la 24^{ème} heure et 5 jours sur 7, aux posologies employées dans la PR, le MTX est indétectable. Cependant la concentration cellulaire reste stable ($1,8 \cdot 10^{-7} \text{ M}$) tout au long de la semaine.

L'accumulation hépatocytaire du MTX peut s'accompagner d'une carence en folate hépatique (63) .

La concentration du MTX dans le liquide synovial de la PR est maximale à la 24^{ème} heure et supérieure à celle du plasma, mais 72 heures plus tard elle n'est plus détectable.

Le catabolisme du MTX conduit à la formation de 3 métabolites :

- le 7-OH-MTX (7 hydroxy-MTX)
- le DAMPA ou APA (Acide 2,4 diamino N10 méthyl ptéroïde)
- les polyglutamates composés cytotoxiques

Dans la cellule, le MTX reçoit un ou plusieurs radicaux glutamyl et après se transforme en polyglutamate, forme de stockage très active qui le maintient dans les cellules même après effondrement du taux sérique.

30 à 40 % seront métabolisés en 7-OH-MTX dans le foie et distribués vers différents tissus où ils se transforment en polyglutamate cytotoxique pour la cellule elle-même.

Le 7-OH MTX est fortement lié aux protéines (90 %) et un bon nombre d'interaction médicamenteuse est à l'origine du déplacement de cette liaison.

Le risque de toxicité est apparemment plus lié à une exposition prolongée des concentrations plasmatiques du MTX qu'au pic plasmatique (142).

Après un cycle entérohépatique, 80 à 90 % des doses administrées sont éliminées inchangées par le rein dans les 24 heures après la prise. Cette élimination se fait principalement par filtration glomérulaire mais aussi par excrétion tubulaire active. Il existe également une élimination biliaire avant d'être réabsorbé.

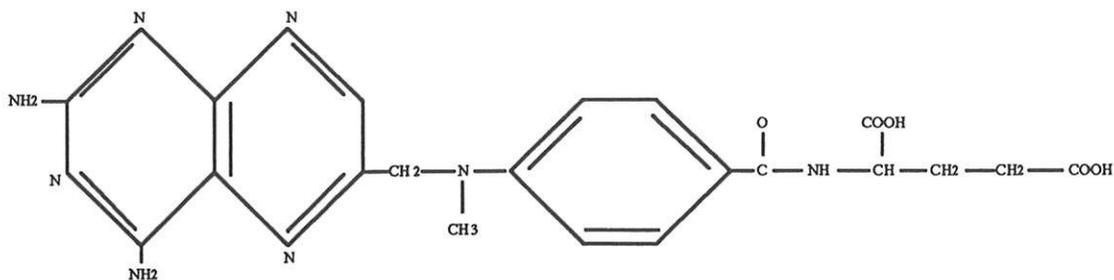
En raison de sa distribution et de son élimination, l'effet du MTX est influencé par certains paramètres comme la fonction rénale, les traitements associés, l'état nutritionnel (138).

Des interactions, en particulier médicamenteuses, sont possibles aux différentes étapes de ce métabolisme et sont rapportées sur le tableau n°I.

Tableau n° I : Interactions médicamenteuses du MTX

Absorption↓ Intestinale	liaisons↓ protéiques	Elimination ↓ rénale	Transport intra cellulaire	Autres mécanismes
Antibiotiques non absorbés Pullulation microbienne Folates Malabsorption Alcalinisant	Salicylés Phenylbutazone Autres AINS Sulfonamides Probenicid Anxiolytiques Barbituriques	Salicyles AINS Probenicid Pénicilline Amphotéricine Acidifiants	Corticoïdes Folates↓ Anti-mitotiques Insuline	<u>↓activité MTX :</u> Allopurinol Triamterène

**MECANISME D'ACTION DU
METHOTREXATE**



Le MTX est l'acide 4 amino-4 désoxy-N 10-méthyl ptéroyle glutamique : c'est l'analogue structural de l'acide folique. Il diffère de celui-ci par la présence d'un groupement méthyl en N10 et la substitution d'un radical NH à l'hydroxyde du noyau ptéroyle.

Le MTX, inhibant la synthèse de DNA pendant la rapide phase S du cycle cellulaire, est donc très efficace dans les désordres caractérisés par une prolifération cellulaire (138). Les tissus les plus sensibles sont les tissus hématopoïétiques, les muqueuses digestives et les bulbes pilaires.

A fortes doses, le MTX est un antimétabolite interférant avec le métabolisme de l'acide folique. En inhibant par compétition la dihydrofolate réductase (DHFR), enzyme cible, le MTX réduit la synthèse des dihydrofolates en tétrahydrofolates composés nécessaires à la production de thymidine et d'inosine (147). La thymidine étant indispensable à la synthèse du DNA et l'inosine à celle du DNA et RNA, l'effet principal du MTX est de freiner voire de bloquer la réplication cellulaire.

De plus, le MTX inhibe la biosynthèse protéique en réduisant la transformation de la glycine en sérine et de l'homocystéine en méthionine (18).

Cette action antimitotique ne paraît pas prédominante au cours du traitement

dans la PR (98). En effet, les études randomisées contrôlées, malgré une suppression de l'activité clinique de la maladie, n'ont pas montré de modification significative de la prolifération lymphocytaire à un antigène (129). A faible dose, l'efficacité du MTX est non liée à son action antimétabolique. Ainsi la coprescription d'acide folique (à distance) n'entraîne pas une diminution de l'efficacité mais réduirait les effets indésirables (89, 90).

Son mode d'action reste encore inconnu. Plusieurs hypothèses permettent de comprendre l'intérêt du MTX dans la PR mais aucune n'est réellement démontrée.

A - EFFET ANTI-INFLAMMATOIRE

De nombreux arguments sont en faveur d'une action anti-inflammatoire. Elle est supportée par les résultats cliniques, comme l'efficacité rapidement obtenue et l'effet rebond presque immédiat à l'arrêt du traitement qui témoigne de la libération du frein métabolique.

Les travaux de recherche *in vitro* ont également démontré cette activité anti-inflammatoire :

- Action inhibant le chimiotactisme des polynucléaires et de monocytes (in 54, in 62, 92).

- Action sur la synthèse des cytokines.

IL₁ cytokine proinflammatoire ne subit pas de modification de sa production ni de sa sécrétion (110), mais en raison de son analogie structurale de 60 % avec la DHFR (147), le MTX inhibe de façon dose-dépendante la liaison entre IL₁ et le récepteur des cellules T.

Le MTX stimule IL₂, cytokine diminuée en phase active de la PR (20), sans action sur l'interféron alpha, mais aussi sans corrélation significative avec la variation des paramètres cliniques et biologiques de l'activité de la maladie, bien que IL₂ soit plus importante dans le groupe répondeur. Cette élévation de IL₂ n'a pas été démontrée au cours de la chrysothérapie et des traitements par D-pénicillamine.

Une étude expérimentale a montré une diminution du récepteur soluble à IL₂ (R-IL₂) sous MTX mais sans corrélation stricte avec les paramètres de l'activité de la PR. La relation avec le mécanisme d'action du MTX n'est pas démontrée (70). DOOLEY (25) ne confirme pas ce résultat. Les variations du récepteur soluble de IL₂ résultent d'une activité immunologique sans refléter l'activité de la maladie et sans être modifiées par le traitement.

Par son action sur l'inhibition de la synthèse des cytokines, le MTX pourrait réduire la stimulation des fibroblastes synoviaux sans altérer la population des cellules inflammatoires (50).

Le mécanisme d'action du MTX pourrait s'expliquer par la suppression des médiateurs de l'inflammation.

B - EFFET IMMUNOMODULATEUR

Cependant le MTX pourrait avoir une action immunomodulatrice suggérée par la cinétique de l'effet du MTX et l'augmentation de l'incidence des infections herpétiques (105).

Dans les modèles expérimentaux d'arthrite, le MTX induit des modifications des différentes populations lymphocytaires en rétablissant le rapport lymphocyte T4 / lymphocyte T8 et en restaurant la réponse proliférative des cellules T aux antigènes (55). Lors des traitements prolongés, le MTX induirait de telles modifications (46).

Par contre, aucune immunosuppression n'est confirmée dans les essais thérapeutiques à court terme (140, 142).

Le MTX pourrait stimuler l'activité des lymphocytes NK (46) par son action sur IL₂ (20).

Ce traitement inhibe également la néovascularisation dont le rôle dans la PR est bien connu en inhibant la synthèse du DNA des cellules endothéliales (in 20).

Il persiste une controverse sur la réduction de la production d'immunoglobulines par les lymphocytes et en particulier la production d'IgM-FR (46, 102, 106).

Le phénomène d'échappement au MTX a bien été étudié aux fortes posologies (15 mg/m² / IV / jour x 5 jours) et serait en rapport avec la diminution du transport membranaire ou de l'affinité à l'enzyme cible et surtout secondaire à une élévation de la quantité intra-cellulaire de la DHFR par une amplification génique. Ce phénomène de résistance n'a pas été démontré dans la PR (64).

Le mode d'action du MTX reste encore méconnu : immunomodulateur ou agent anti-inflammatoire voire une combinaison des deux.

**MODALITES PRATIQUES DE
PRESCRIPTION
ET DE SURVEILLANCE**

A - BILAN PRETHERAPEUTIQUE

Avant de prescrire un traitement de fond par le MTX, l'examen clinique complet sera complété par un bilan hépatique et rénal, une numération formule sanguine (NFS), un dosage de l'acide folique s'il existe une macrocytose, une radiographie pulmonaire et des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) s'il existe un contexte tabagique ou une pathologie pulmonaire. Il est indispensable d'informer les patients sur la nature des effets secondaires possibles et en particulier pulmonaires.

B - POSOLOGIE ET VOIES D'ADMINISTRATION

Le MTX se prescrit entre 7,5 et 15 mg par semaine en une prise. Il est logique de débiter à 10 mg par semaine et de moduler en fonction du résultat thérapeutique et de la tolérance. Il est nécessaire de savoir que l'efficacité ne peut être jugée après 6 à 8 semaines et jusqu'à 4 mois de traitement. Le choix entre la voie intra-musculaire et la voie orale doit être guidé par la personnalité du patient, la voie parentérale étant garant d'une meilleure observation et d'un suivi plus régulier. La posologie peut être parfois augmentée jusqu'à 20 mg/ semaine.

Il est recommandé de respecter une période de wash out d'un ou deux mois entre l'arrêt d'un traitement à la salazopyrine et l'instauration du MTX (sauf si le dosage de l'acide folique est normal).

C - DUREE DU TRAITEMENT ET SURVEILLANCE

Le traitement est poursuivi tant qu'il est efficace et bien toléré. La surveillance rigoureuse biologique (NFS, bilan hépatique, albuminémie, fonction rénale) doit être mensuelle, du moins pendant la première année. Cette surveillance peut avoir un rythme plus espacé mais doit être maintenue en raison de la fréquence relativement importante des effets secondaires à long terme (68, 133).

Une radiographie pulmonaire et les EFR doivent être réalisées une fois par an.

La ponction-biopsie hépatique (PBH) est moins nécessaire en cas de traitement prolongé (dose cumulée au moins supérieure à 1,5 g ou 4 ans de traitement) qu'en cas de suspicion d'une hépatopathie iatrogène. Cependant, une élévation modérée des enzymes hépatiques (jusqu'à 3 fois la normale) ne doit en aucun cas motiver cet examen.

L'intérêt de la surveillance en fonction du taux plasmatique du MTX doit être confirmé (73).

D - MEDICATIONS ASSOCIEES

Il va de soi que la grossesse est une contre-indication absolue à l'utilisation du MTX ; la coprescription systématique d'une contraception efficace chez la jeune femme traitée par MTX est obligatoire.

La coprescription d'acide folique n'est pas actuellement conseillée en pratique quotidienne. En cas de macrocytose ou d'effets secondaires graves, il est recommandé une injection d'acide folique à dose équivalente de MTX une fois par semaine .

On évitera l'association du MTX avec les sulfamides (bactrim®) et les antimétabolites.

L'association d'une corticothérapie au MTX ne pose pas de problème. Il en est de même pour l'hydroxychloroquine qui pourrait avoir un effet protecteur sur l'hépatotoxicité (40, 138).

Une intervention chirurgicale ne serait pas un motif d'interruption temporaire du traitement (101 bis), car il n'est pas observé une augmentation du risque infectieux en postopératoire. Ce résultat est infirmé par deux autres publications (81, 135).

E - CONTRE-INDICATIONS

- Contre-indications absolues.

Femme en âge de procréer (sinon contraception efficace depuis 3 mois).

Insuffisance rénale (clairance < 50 ml/mn).

Alcoolisme.

Insuffisance hépatique confirmée.

Leuco ou thrombopénie.

Infection aiguë ou chronique.

Hépatite B

Phénylbutazone (PBZ).

- Contre-indications relatives

Obésité.

Grand âge (? controversé) âge > 70 ans.

Cancer.

Tabagisme.

**EVALUATION DE
LA REPONSE AUX
TRAITEMENTS DE FOND**

Des questions préalables méritent d'être posées avant d'aborder la recherche de facteurs prédictifs de la réponse au MTX.

- Quels sont les critères permettant de juger la réponse au traitement ?
- Que représente le taux de maintien thérapeutique ?
- L'efficacité du MTX est-elle prouvée ?
- Tolérance du MTX.

Les méthodes d'évaluation des traitements de fond de la PR ont fait d'énormes progrès ces dernières années et répondent à des règles parfaitement définies (27).

A - CRITERES D'APPRECIATION DE L'EFFICACITE DU TRAITEMENT

L'appréciation de l'efficacité est difficile en raison de l'hétérogénéité de la maladie et des problèmes méthodologiques. Il faut également signaler les biais dus aux rémissions spontanées. En général, l'efficacité thérapeutique est appréciée sur le plan clinique par des études contrôlées comparatives en double aveugle contre placebo portant sur seulement 3 à 6 mois (102).

L'évaluation de l'efficacité repose sur l'analyse d'une grande variété de paramètres cliniques (douleur, indice de Ritchie (97), raideur matinale), biologiques (VS), et radiologiques (STEINBROCKER (113)). Des index composés, regroupant un nombre variable de paramètres cliniques et/ou biologiques et/ou radiologiques, constituent un vaste domaine sans avoir obtenu un véritable consensus, chaque auteur utilisant un index de son choix. Bien qu'ils semblent de bonne approche, ils manquent de bases scientifiques et regroupent des variables indépendantes et non pas de validation universelle (107).

Un index fonctionnel semble recueillir un certain accord dans la littérature anglosaxonne. Il s'agit du "Health Assessment Questionary" principalement (HAQ) (124). Il permet une bonne évaluation globale de la réponse au traitement et s'intéresse aux critères considérant la qualité de la vie (107).

B - APPRECIATION DE LA TOLERANCE

L'évaluation de la réponse au traitement tient compte de la survenue des effets secondaires. L'appréciation de la toxicité dépend du recueil de tous les événements médicaux survenus durant le traitement dont l'imputabilité répond à des règles bien codifiées (12).

C - TAUX DE MAINTIEN THERAPEUTIQUE

Le taux de maintien thérapeutique correspond à l'appréciation de l'utilité d'une thérapeutique. Actuellement, de nombreux essais thérapeutiques et en particulier sur le MTX (3, 35, 49, 101) utilisent aussi le taux de maintien thérapeutique d'un traitement afin d'évaluer l'efficacité au long court.

Cette méthode découle de la pratique quotidienne dans laquelle la décision thérapeutique repose sur l'analyse combinée de l'appréciation de l'efficacité et de la toxicité avant de continuer un traitement. Le taux de maintien thérapeutique, inspiré des techniques de calcul des courbes de survie par des compagnies d'assurances, représente le pourcentage de patients poursuivant le traitement en fonction du temps. Il pourrait être alors considéré comme un critère d'évaluation de l'utilité d'un traitement de la PR (27). Sur le plan méthodologique, il est caractérisé par sa simplicité d'élaboration puisqu'il repose sur une analyse nécessitant de connaître seulement la durée du traitement et le motif d'arrêt. Il permet alors une conclusion relativement objective (58) d'une étude où il existe des observations incomplètes non pas dans le recueil de données mais dans la durée de surveillance insuffisante au moment de l'analyse.

Il peut se greffer des interférences entre effets secondaires et efficacité mais elles demeurent minimales. En effet, il semble entendu qu'un traitement efficace est le plus souvent mieux toléré qu'un traitement inefficace (27).

En conclusion, le taux de maintien thérapeutique peut être utilisé comme critère d'évaluation de l'utilité des traitements de fond en sachant qu'il est un simple reflet de nos habitudes thérapeutiques actuelles (27).

L'analyse comparative des taux de maintien entre des études sur la réponse du traitement utilisant la même méthodologie peut être réalisée, témoignant alors de sa bonne reproductibilité. Néanmoins, la sensibilité de ce critère doit être démontrée par des études contrôles prospectives.

REVUE DE LA LITTERATURE

A - EFFICACITE DU MTX

Le MTX est le plus ancien des traitements nouveaux de la PR. Il a gagné une place importante dans la stratégie thérapeutique comme en témoigne la multitude de publications dans la littérature depuis 1980.

Réservé de façon restrictive aux PR sévères et réfractaires, aux autres traitements de fond, il pourrait être utilisé selon certains auteurs (30, 101, 143) comme agent de première intention des produits dits de deuxième ligne.

Depuis les 4 premières études contrôlées contre placebo (7, 117, 129, 140), toutes les études prospectives ultérieures à court terme ont confirmé l'efficacité du MTX (Tableaux n° III et IV) (61, 114, 141, in 43, 46, 54, 84, 105, 106, 123, 138, 141).

Le MTX améliore toutes les variables cliniques et biologiques aux posologies conventionnelles hebdomadaires de 7,5 à 15 mg par voie intra-musculaire ou per os dès la 6^{ème} semaine de traitement (46, 131).

Le pourcentage de patients répondeurs varie de 50 à 90 % (62) et il est observé 6 % de rémission complète (105). L'efficacité maximale est obtenue au terme de 6 mois de traitement (46). Ainsi, après une amélioration rapide, il existe un plateau d'efficacité maintenu parfois par une augmentation des posologies (42, 46).

Cependant, il est rapporté un taux d'échec compris entre 5 à 20 % même après un ajustement thérapeutique (45, 105). KREMER (68) a constaté un taux d'échec de 7 % (2 sur 29) dont la survenue est plutôt tardive (73-95 mois).

Pour FITZERALD (38), l'absence d'amélioration au 4^{ème} mois fait conclure à un échec.

Les malades paraissent inégaux devant le MTX, certains répondant à de petites doses et d'autres se montrant réfractaires à des doses élevées (105).

Le MTX continue à être efficace après 5 années, résultat confirmé par les études ouvertes à long terme (120) (tableau n° V et VI). Le profil clinique de la réponse au long court est marquée par le caractéristique plateau après 6 mois de traitement (figure n° 1).

Dans deux études ouvertes portant respectivement sur 26 et 29 patients traités

par MTX à faibles doses sur une période de 84 et 90 mois (68, 133), un maintien comparable du plateau clinique est observé depuis l'évaluation du 6ème mois en dépit de l'apparition relativement fréquente des effets secondaires. WEINBLATT (133) constate que 46 % des patients continuent à prendre le MTX et KREMER (68) signale que 62 % des patients de sa cohorte le poursuivent.

La résistance acquise au MTX, déjà décrite en cancérologie, a été étudiée par RODENHUIS (98) dans le traitement de la PR. Une étude in vitro (in 65) a permis d'observer certes une élévation de l'enzyme cible (DHFR) mais n'a pas noté une résistance des cellules au MTX. La possibilité d'un trouble de la cinétique du MTX par une modification de l'absorption digestive dans le temps est envisagée devant l'augmentation nécessaire des doses hebdomadaires. Il est d'ailleurs observé une amélioration clinique lors du passage à la voie intra-musculaire après une période d'insuffisance thérapeutique. FITZERALD (38) souligne la possibilité d'un échappement au traitement après 16 mois.

Rapidement après l'arrêt du traitement, même après 40 mois de traitement (46), les patients souffrant de PR allèguent une poussée inflammatoire (53, 69). Tout se passe comme si le MTX n'était responsable que d'un effet suspensif.

Il n'est pas certain que le MTX soit plus efficace que les autres traitements de fond sur une courte période. L'efficacité du MTX semble comparable à celle de sels d'or et de la D-Pénicillamine sur des périodes de 4 à 6 mois mais l'efficacité du MTX est observée plus rapidement (79, 86, 88, 100).

Les études comparant le MTX avec l'azathioprine montrent une efficacité identique (11, 85).

JEURISSEN et coll. (56) constatent une amélioration dans tous les critères de la réponse clinique et biologique et du score global de l'activité de la PR significativement plus importante dans le groupe des patients traités par le MTX.

Deux études utilisant une méta-analyse suggèrent une hiérarchie des traitements de fond selon l'efficacité (37,42) :

MTX = or injectable > D-Péni = AZA > hydroxychloroquine = SZP > or per os.

L'évaluation de l'efficacité du MTX au terme de taux de maintien thérapeutique a montré des résultats satisfaisants et comparables entre les différentes séries de la littérature. Le taux de maintien à un an varie de 72 à 80 % et à 5 ans de 32 à 57 % (tableau n° II). ARNOLD (11) a constaté un taux de maintien thérapeutique relativement faible de 25 % à 18 mois au cours d'une étude contrôlée MTX et Azathioprine. Aussi, il est noté un taux élevé d'échec thérapeutique (35 % des 26 patients traités par MTX après 6 mois de traitement).

L'analyse comparative du taux de maintien thérapeutique du MTX avec les autres traitements de fond suggère une supériorité du MTX dans le traitement de la PR.

FEHLAUER (35) rapporte le résultat d'une méta-analyse portant sur 325 PR. La probabilité de poursuivre le traitement par sels d'or, hydroxychloroquine, D-Pénicillamine et Azathioprine après 8, 24 et 36 mois est de 50 %, 25 % et 10 %.

Il est actuellement reconnu que le MTX à faible dose améliore cliniquement les patients souffrant de PR et ceci de façon prolongée mais il existe quelques points négatifs :

- L'effet controversé sur les manifestations systémiques de la PR.
- L'absence d'efficacité sur l'apparition des lésions destructrices.
- L'effet rebond à l'arrêt du traitement.

L'action sur les manifestations systémiques du MTX est diversement appréciée. Elle n'est pas observée dans plusieurs études (32,61,66,140). Deux études concluent à une efficacité du MTX sur les lésions cutanées de la vascularite rhumatoïde (34,118). ALLEN (5) rapporte le cas d'un patient atteint d'un syndrome de FELTY et d'une vascularite réfractaire à l'ensemble du traitement classique et ayant répondu favorablement au MTX.

Le faible nombre de patients atteint de manifestations systémiques empêche toutes études comparatives entre le MTX et les autres thérapeutiques.

Le MTX n'a pas prouvé une efficacité sur les lésions ostéo-articulaires de la PR (132). Il est certain que, jusqu'à une date récente, le MTX était réservé à des PR sévères avec des stades radiologiques avancés rendant difficile l'évaluation du

traitement sur les lésions osseuses. Ceci est important à préciser car un traitement de fond se définit avant tout par sa capacité à retarder les destructions articulaires. Seuls les sels d'or paraissent remplir cette fonction à condition d'être administrés précocement (86).

KREMER (66) a d'abord rapporté une stagnation voire une amélioration des signes chez 22 patients traités pendant deux ans. Cependant, la poursuite du traitement a fait apparaître une aggravation des lésions radiologiques lors de l'évaluation du traitement aux 36ème et 60ème mois et ce malgré la persistance d'une bonne efficacité clinique.

Dans une série de 37 patients traités par le MTX durant 24 mois, il n'a pas été observé d'effet significatif du MTX sur l'évolution radiologique. En effet, une aggravation des lésions osseuses a été constatée dans 83,8 % des cas et une stabilisation seulement dans 16,20 % des observations (104). DROSOS (29) a observé une progression radiologique même chez les patients très bons répondeurs, contrairement à WEINBLATT (133) qui notait l'absence de progression chez 4 patients ayant un remarquable maintien de la réponse clinique.

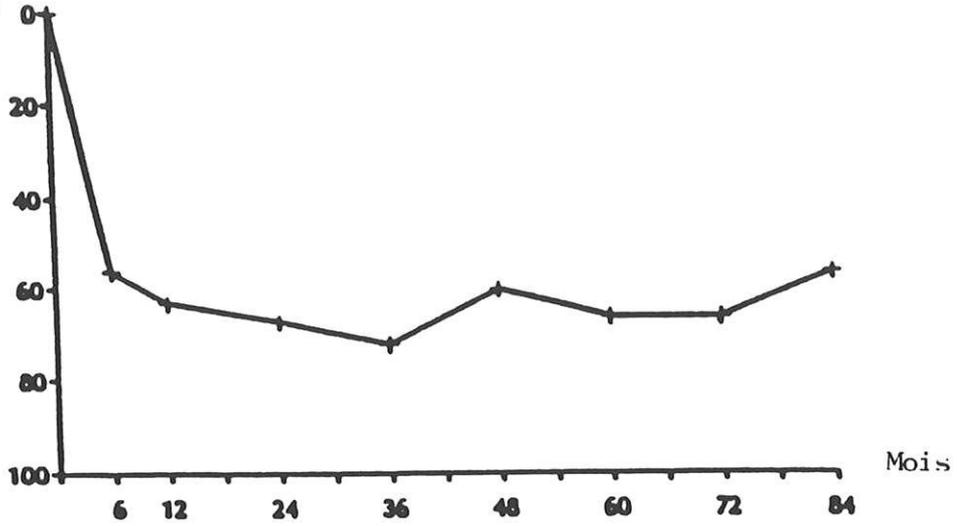
Le MTX ne semble pas capable de ralentir les lésions osseuses de la PR, du moins quand il est institué à un stade avancé de la maladie. Cependant, on peut se demander si, donné pendant les phases initiales, il ne pourrait pas prévenir les destructions articulaires.

Le MTX est donc capable de suspendre de façon durable et intense l'évolutivité clinique de la PR sans pour autant freiner la progression des lésions ostéoarticulaires ayant pour conséquence une altération des capacités fonctionnelles.

Il serait aussi intéressant de conduire une étude sur la réponse du MTX dans la PR certes selon les critères cliniques mais aussi de critères tenant compte de la qualité de vie des patients (124).

NOMBRE D'ARTICULATIONS FLUXIONNANTES

% Modification par rapport début du traitement



NOMBRE D'ARTICULATIONS DOULOUREUSES

% Modification par rapport début du traitement

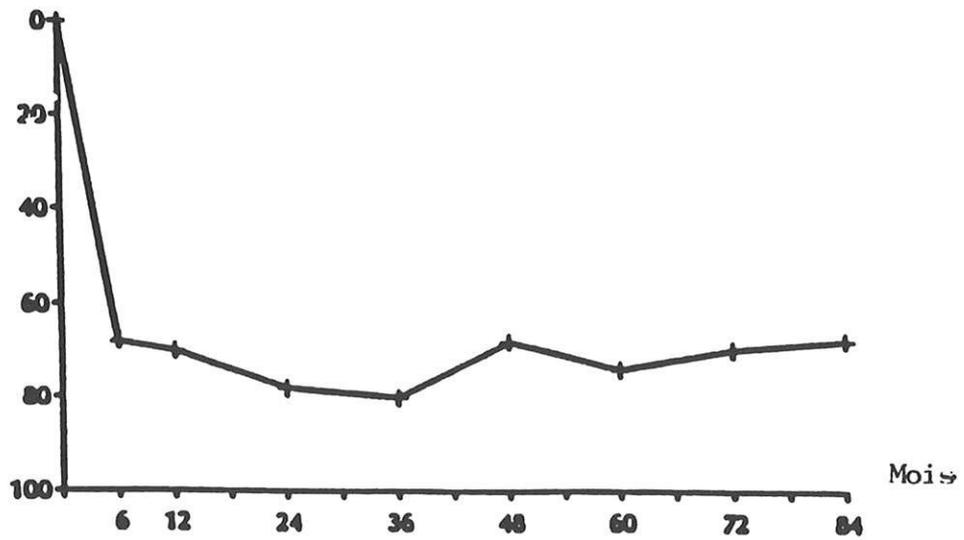


Figure 1 (in WETNBLATT (133))

Tableau n° II : Taux de maintien thérapeutique selon les différentes études de la littérature

Années	1	2	3	4	5	6	7
%							
ALARCON 1989	72		55,5		50	49	36
FELHAUER 1983		48					
HILLIQUIN 1991	77	55	42	32			
DOUGADOS 1991	79	61					
HANRAHAN 1984	77	68	65				
SANY 1991	73	65	61		46		
PINCUS 1990	80	72	66	63	57		

Tableau n° III : Etudes contrôlées MTX et PLACEBO : Efficacité à court-terme

Auteurs	nbre patient	durée ttt semaine	dose hebdomadaire mg	résultat	arrêt / E II nbre patient	Remarques
WILLIAMS 1985 parallele	189	18	7,5-15 oral	MTX > PLACEBO	30	1/3 arrêt = E II
THOMPSON 1984 cross over	48	12	10 - 25 IM	MTX > PLACEBO	2	efficacité : 10mg = 25 mg 10 mg moins d' E II
WEINBLATT 1985 cross over	35	24	7,5 - 15 oral	MTX > PLACEBO	1	H.L.A. DR2 et répondeur
ANDERSEN 1985 cross over	15	26	5 - 25 IM	MTX > PLACEBO	1	baisse IgG, IgA, IgM

Tableau n° IV : efficacité moyen terme : études prospectives ouvertes

Auteur	nbre cas	durée P.R. années	durée tt mois	dose mg hebdomadaire	nbre patients améliorés	échec / E II (%) n ou %	remarques
STEINSON 1981 ouverte	14		11 (1-34)	7,5-25 p o/IM	12 (85 %)	0 / 8 (47%) 1	E II réversibles
KREMER 1986 ouverte	29	11,5	29,1 (7-54)	12,4 (7,5-15) p o	27 (93%) 2 rémissions	0 / 26 (90%) 1	* ↑ nodules * pas de relation H L A DR4 et toxicité et efficacité * pas confirmation HLA DR2 * pas de corrélation ↑ TGO et histologie
TISHLER 1988 ouverte	44	10,5	11 (3-36)	12,5 (7,5-15) p o/IM	34 (77 %)	3 / ? 7	* séro< o et répondeur * relation TGO et E II digestifs * HLA DR1 DR7 et TGO * ↑ nodules
BOERBOOMS 1988 ouverte	16	16	12	(7,5-15) p o (fractionnée)	12 (75%)	2 / ? 2	* diarrhée +++
KRAUSE 1989 ouverte	104	10,7	9,9 (1-30)	10 IM	58 (56%) rémission 3,4 %	5,8 % / 37,5 % 8,60%	* échappement 7,7 % après 6 mois malgré ↑ posologie
SANY 1990 ouverte	191	10,6	20	(7,5-15) p o/IM	126 (65,9 %) rémission 3,4 %	? / 34,8 % 12%	* pas d' influence sur manifestations extra-articulaires ↑ 5 vasculaites

Tableau n° V : Etudes ouvertes prospectives : efficacité à long-terme

Auteurs	nbre de cas	durée P.R. années	durée ttt mois	dose mg hebdomadaire	nbre patients améliorés (%)	nbre arrêté échec /E II	Remarques
WEINBLATT 1988	26	8,8	36	13,8 7,5-15 p o ;fractionnée	16 (61)	10 1 /0 (62% E II)	*pas ≠ entre très bons répondeurs et autres patients pour données initiales *absence de fibrose hépatique *↑nodules *Immuno-suppression non démontrée *effet épargneur AINS et corticoïdes
WEINBLATT 1992	26	/	84	10,2 ±1,1 p o (5-15)	12 (46)	1/3 EII	* maintien amélioré ; pas de rémission * progression radiologique * histologie hépatique identique et bénigne *69% E II entre 60 et 72 mois *↑ nodules
KREMER 1988	29	10,5	53 (31-77)	14,6 7,5-25 P O	25 (85)	0/1	*maintien réponse de 29 à 53 mois *progression radiologique *phénomène de résistance *réduction de capacité fonctionnelle
KREMER 1990	29	/	88 (68-113)	14,3 7 - 2 0	20 (68)	5 1/2 EII	* plateau thérapeutique
SZANTO 1989	41	10,3	32 (5-81)	8,5 5 - 1 5	34 (83) rémission : 16 %	7 4,8%/4,8%	* Age,sexe,durée de P.R.,durée ttt et dose cumulée : pas d'influence sur réponse * 61 % E II

Tableau n° VI : Etudes prospectives ouvertes : efficacité à long terme

Auteurs	nbre de cas	durée de P.R. années	durée ttt (mois)	dose mg hebdomadaire	nbre patients améliorés	nbre arrêt échec/E II (%)	Remarques
SANY 1991	191	10,2±0,5 (1-3 4)	19±13,2 (3-58)	10,2±6,2	124 (65%) rémission : 6,3%	6,3% / 15,2%	* 5,7% échappement * 14,1 % manifestations extra-articulaires
HANRAHAN 1989	128	12 (1-46)	30 (12-60)	12,8 5-3 0	49 (38%) rémission:3	12% / 18%	*progression radiologique *E II précoces : entre 6 et12 mois
VOGELSANG 1990	81	?	36 (12-96)	12,5 (5-30)	55 (68%)	2 / 8-(9,8%)	* Anomalie mineure hépatique histologique;pas de fibrose après dose cumulée 4g5
KREMER 1992	29	19 (11-28)	90±18,3 (79-107)	11,7±6,6 (7,5-22,5)	18 (62%)	2 / 4	*85% E II entre 53 et 90 mois malgré baisse de posologie * maintien du plateau clinique *progression radiologique *épargne en stéroïde * pas de corrélation HLA et réponse et/ou toxicité

Tableau n° VII : Etudes Rétrospectives

Auteur	nbre de cas	durée P.R. annees	dose mg hebdomadaire	durée ttt mois	nbre patients améliorés	arrêt échec%/E II%	Remarques
FELHAUER 1983	124	12,3±9,1 (1-59)	10,2±2,7 (7,5-15) p.o./IM fractionnée	24	60 (48 %)	1 2/ 3 0	*relation dose fractionnée et effets secondaires *effets secondaires entre 6 et 12 mois
ALARCON 1989	152	18,7±15,2	7,7±5,6 p.o.	27±20,2	74 (48 %)	3,9/ 3 0	*année de prescription du MTX et survenue E II influencent le taux de maintien
LEONARD 1987	163	?	7,5-15	18 (3-95)	79 (48 %)	1 6 / 3 0	*pas de corrélation anomalies hépatiques et dose moyenne hebdomadaire *corrélation élévation transaminases et femme <55 ans et durée ttt * 5 % des arrêts liés aux anomalies des transaminases
HILLIQUIN 1991	60	12 (1-25)	9,7 ±3,1 (5-25)	17,3	39 (65 %) rémission : 12,8	8,3 / 23	* effets indésirables apres 1ère année *complications infectieuses (pneumocystis carinii)
DOUGADOS 1991	80		10		59 (71,25)	3,7 / 11,25	

B - TOXICITE

Le choix d'un traitement de fond de la PR dépendra nécessairement non seulement du bénéfice qu'il offrira mais aussi du risque encouru.

Depuis l'utilisation du MTX à forte dose en cancérologie, les effets secondaires qui lui sont imputables ont été bien étudiés. Cet antimétabolite peut être responsable de toxicité aiguë ou chronique. La toxicité aiguë est surtout le fait des pneumopathies interstitielles et des pathologies infectieuses. Par contre, la toxicité chronique est caractérisée essentiellement par des lésions hépatiques (91).

Bien que le MTX, utilisé à doses plus faibles au cours de la PR, semble mieux toléré, les effets indésirables sont considérés comme le facteur limitatif majeur de sa prescription. La toxicité hépatique et le développement d'une pneumopathie sont également des effets iatrogènes les plus redoutés.

Les manifestations cliniques et biologiques d'une intolérance surviennent de façon très variable selon les séries de la littérature : de 30 à 70 % (46, 131) jusqu'à 90 % des cas (66).

Malgré leur développement relativement fréquent à long-terme, elles demeurent acceptables et n'augmentent pas le nombre d'interruption thérapeutique. WEINBLATT (133) rapporte dans sa série, 75 % d'effets secondaires entre 36 et 48 mois, 69 % entre 60 et 72 mois. KREMER (68) obtient une proportion d'effets toxiques identiques : 90 % à 29 mois et 85 % après 90 mois de traitement. KREMER (68) constatait par ailleurs que la réduction de la dose hebdomadaire à long terme n'entraîne pas systématiquement une diminution des effets secondaires, mais par contre, une diminution de l'amélioration clinique est observée à 90 mois par rapport aux évaluations précédentes. Une explication des ces résultats pourrait être une déplétion en acide folique à long-terme mais demande à être confirmée.

Les principaux effets secondaires sont rassemblés sur le tableau n° VIII.

**Tableau n° VIII : Effets indésirables
Revue de la littérature**

gastro-intestinaux	3 à 74 %
stomatites	2 à 38 %
alopécie	1 à 6 %
cutanés	2 à 15 %
enzymes hépatiques	8 à 67 %
pulmonaires	6 à 20 %
leucopènie	2 à 21 %
thrombopènie	1 à 5 %
anémie	1 à 2 %
système nerveux	13 à 21 %

Les effets toxiques sont dans la majorité des cas dépendant des doses hebdomadaires (45, 139) et leur incidence serait limitée par le maintien de doses inférieures à 12,5 mg (138). Le mode d'administration ne semble pas intervenir. Il est rapporté une corrélation entre l'utilisation de doses orales fractionnées et une intolérance (63,137).

Globalement, moins de 31 % des effets secondaires nécessitent une interruption transitoire et seulement 8 à 9 % des patients arrêtent définitivement (62, 110).

Le mécanisme de ces incidents demeure inconnu, la contribution des phénomènes métaboliques comme la formation de polyglutamates ou la déplétion folique est évoquée mais non démontrée (46).

On peut souligner d'emblée la responsabilité de l'insuffisance rénale (54) dans l'apparition d'une toxicité surtout sévère (83). MALAISE (83) recommande pour la prescription et le maintien du MTX une clairance de la créatinine ≥ 60 l/mn.

La comparaison des pourcentages d'intolérance entre les différents traitements de fond montre une supériorité du MTX pour la tolérance.

FURST (42), dans une revue sur les essais contrôlés des traitements de fond, a montré approximativement, sur une période de 6 à 12 mois, que la tolérance en fonction des traitements est :

Hydrochloroquine = AZA = MTX > or per os = SZP > D-Pénicillamine > or injectable

Les effets secondaires nécessitent l'arrêt des autres agents thérapeutiques dans 30 à 50 % et le traitement est arrêté en moyenne une fois sur 2 après un an et 4 fois sur 5 après deux ans (102).

TOXICITE PULMONAIRE

La toxicité pulmonaire est rare mais redoutable au cours des traitements par le MTX à faible dose (53). La fréquence varie de 2 à 5,5 % (75). Elle est responsable d'une pneumopathie interstitielle dite d'hypersensibilité pouvant mettre en jeu le pronostic vital (78). La survenue de cette accident iatrogène est imprévisible et l'incidence ainsi que l'étiologie demeurent inconnues.

Les antécédents pulmonaires et le tabagisme seraient des facteurs de risque (108), cependant ils ne seraient pas la seule explication (75).

Il n'a pas été observé de corrélation avec l'âge, le sexe, le terrain génétique, la dose cumulée ou la durée du traitement (2, 16, 128).

L'emploi de doses fractionnées a été incriminé (138). Le délai d'apparition est variable mais avec un pic de fréquence entre 5 et 6 mois. Il est rapporté une observation d'une pneumopathie survenue 4 semaines après l'arrêt du traitement. Cet effet retardé est peut-être dû à une accumulation durable dans les tissus pulmonaires (33).

La triade toux-fièvre-dyspnée exige un arrêt immédiat. Cliniquement, la pneumopathie d'hypersensibilité se distingue de la pneumopathie rhumatoïde par sa brutalité d'apparition et le caractère aigu de sa symptomatologie (78).

Cette pneumopathie est souvent réversible à l'arrêt du MTX ou sous une corticothérapie. La réintroduction est envisagée par certains auteurs après la guérison (75) car la récurrence ne serait pas systématique contrairement à la pneumopathie liée aux sels d'or ou à la D-Pénicillamine. La réintroduction ne serait pas conseillée par d'autres cliniciens (78, 108).

Le mécanisme est évocateur d'un phénomène d'hypersensibilité caractérisé par la clinique, la présence d'une éosinophilie, les signes radiologiques et l'histologie. ELSASSER (33) émet l'hypothèse d'une intrication d'un phénomène d'hypersensibilité et des lésions pulmonaires préexistantes de la PR et parfois aggravées par la toxicité antérieure des sels d'or.

Une surveillance régulière radiologique est recommandée. L'étude de la diffusion du CO (DCO) permet de dépister une altération qui peut apparaître précocement, mais paradoxalement, l'altération initiale de la DCO n'est pas une contre-

indication au MTX car elle peut témoigner d'une fibrose interstitielle débutante due à la PR et alors s'améliorer sous MTX (71).

La pneumopathie d'hypersensibilité semble être l'accident le plus grave induit par le MTX à faible dose. Ce diagnostic devra être présent à l'esprit devant toute symptomatologie pulmonaire chez un sujet prenant du MTX (78). Le malade lui-même devrait être informé de cette possible toxicité.

TOXICITE HEPATIQUE

La toxicité hépatique induite par le MTX est bien connue. Elle est la préoccupation majeure des cliniciens depuis les résultats péjoratifs observés dans le psoriasis.

Cependant, tous les auteurs s'accordent sur la relative bénignité de cette atteinte hépatique au cours de la PR probablement liée à l'utilisation des faibles doses et à une meilleure sélection des patients. La fréquence et la gravité des lésions hépatiques liées au MTX dans la PR sont nettement moindre que celles du psoriasis (59, 146).

Si le MTX est prescrit à faible dose hebdomadaire, des facteurs autre que la dose peuvent être responsables d'un grand risque d'hépatotoxicité. Ceci inclut des pathologies hépatiques préexistantes, la consommation d'alcool, l'insuffisance rénale, le grand âge des patients. L'obésité et le diabète sont plus discutés (105).

Les lésions histologiques sont aspécifiques et se répartissent en 4 stades (59) :

- stade 1 : sub normale,
- stade 2 : inflammation portale ou nécrose hépatique
- stade 3 : fibrose,
- stade 4 : cirrhose

Il se pose le problème difficile de l'intérêt des ponctions hépatiques (PBH) avant la mise en route du traitement. La PBH serait inutile lorsqu'il n'y a aucun antécédent hépatique ou facteur de risque (46).

L'incidence des fibroses étant très faible pour des doses cumulées > 1,5 g correspondant à 4 ans de traitement, certains auteurs préconisent une PBH après une dose cumulée de 1,5 g puis une PBH tous les 1 g ou 1,5 g (46,59).

KREMER (67) a constaté une corrélation significative entre la durée totale du traitement ou la dose cumulée et le développement d'une fibrose (57 versus 45 mois ; 2,8 versus 2,2 g).

Les modifications histologiques hépatiques restent bénignes et acceptables à long- terme (65, 111). RAU (96) n'a pas observé de modification histologique avant et après traitement. WEINBLATT (131) a recueilli des données de 714 PBH après une dose cumulée de 1,5 g, seul 8 % avaient une fibrose minime et 0,5 % une fibrose

modérée.

Dans une étude ouverte à long terme récente (133), il n'est observé aucun cas de cirrhose après 84 mois de traitement. 10 PBH ont été réalisées entre 48 et 72 mois (pour une dose cumulée moyenne de 3 g) : 7 PBH sont de classe I, 2 de classe II et 1 de classe III (minime). Par ailleurs, il n'est pas noté de progression histologique.

Ces résultats sont à prendre en considération pour l'indication des PBH qui ne sont pas dénuées de risque sévère.

Par ailleurs des lésions hépatiques sont observées avant l'introduction du MTX. RAU (96) a montré qu'il existait autant de lésions histologiques au cours de la PR non traitée par le MTX qu'au cours de la PR traitée par le MTX à des doses cumulées > à 4,8 g. Des anomalies histologiques sont retrouvées dans 25 à 50 % des PR. Ces anomalies peuvent être liées à la PR elle-même ou être secondaires à l'obésité, l'âge, à la prise d'alcool, ou iatrogène.

Les manifestations biologiques de la toxicité hépatique se caractérisent par une cytolysse rencontrée dans 50 à 90 % des cas selon les études (in 18,35,46, 77, 96, 106). Une élévation des enzymes hépatiques est observée en général dans les 48 heures qui suivent la prise de MTX. KRAUSE (62) obtient un taux faible d'anomalies hépatiques qu'il attribue au fait que le dosage est réalisé 48 heures avant la prise de MTX, cela permet d'éliminer les élévations enzymatiques transitoires. Elle est donc dose-dépendante.

La valeur à leur accorder est plus difficile à déterminer. Elles sont souvent bien supportées cliniquement, parfois associées à une intolérance digestive (119). Seule une élévation supérieure à 3 fois la normale et/ou si elle est observée à 3 contrôles successifs est à prendre en considération (105, 46). A long terme, on constate avec la même fréquence des anomalies hépatiques mais elles deviennent rarement responsables d'un arrêt définitif. LEONARD (77), dans une étude de la tolérance hépatique du MTX à long terme (8 ans), retrouve une cytolysse chez 58 % des patients cependant seuls 5 % des troubles hépatiques ont motivé une interruption définitive.

WEINBLATT (132) a observé, dans une étude ouverte portant sur 26 malades, qu'une augmentation des transaminases se développe exclusivement dans les 18 premiers

mois. La normalisation ultérieure correspondrait à une adaptation hépatique au MTX. Contrairement à ce concept, KREMER (67) a noté pour 88 % des patients une élévation enzymatique à 53 mois.

2 cas d'hépatite aiguë avec décompensation ascitique ont été rapportés dans la littérature (19) dont l'un des patients avait une hépatite chronique active prouvée par l'histologie.

Certains auteurs considèrent cette cytolysse comme normale indiquant que la posologie atteint le seuil thérapeutique. Il ne semble pas exister de corrélation entre les anomalies biologiques et les lésions histologiques (46). Ces perturbations biologiques permettent de juger de la présence d'une inflammation ou d'une nécrose hépatique mais elle n'a aucune valeur prédictive sur la survenue d'une fibrose ou d'une cirrhose (59). A l'inverse, un bilan hépatique normal ne préjuge pas de l'absence d'une hépatotoxicité. Cependant, KREMER (67) retrouve une corrélation significative entre l'élévation des transaminases et l'altération histologique mais ceci seulement dans la 2ème partie de son étude prospective au delà du 24ème mois.

Quelques observateurs prennent en considération la survenue d'une hypoalbuminémie au cours du traitement par le MTX comme un indice d'une atteinte hépatique sévère et pourrait conduire à la biopsie hépatique (54, 77, 84, 93). Cependant, sa fréquence au cours de la PR rend son interprétation délicate.

L'incidence des anomalies hépatiques ne paraît pas être influencée par l'âge, le sexe et les antécédents d'œnolisme (77, 109).

Le mécanisme pathogénique reste encore méconnu : l'accumulation intracellulaire des polyglutamates et la conséquence de la déplétion des folates sont suspectées de jouer un rôle.

L'éviction des sujets à risque et le respect des règles d'utilisation établies lors du traitement du psoriasis permettent d'obtenir des résultats assez rassurants.

Une surveillance hépatique rigoureuse est donc licite au cours du traitement par le MTX. Elle comprend un bilan enzymatique et une albuminémie. L'emploi de la PBH sera réservé à des indications bien particulières.

L'avenir de la tolérance hépatique pourrait être amélioré par l'utilisation de l'association thérapeutique MTX et hydroxychloroquine. En effet, une étude a montré

que cette association permettrait une réduction de l'hépatotoxicité liée au MTX en limitant la cytolysse hépatique (40).

Le rôle protecteur de l'hydroxychloroquine est alors envisagé en raison de son action anti-inflammatoire inhibant la fonction lysosomiale. Des études contrôlées seront nécessaires pour confirmer ces résultats encourageants mais non confirmés dans une autre publication (9).

TOXICITE HEMATOLOGIQUE

La toxicité hématologique est rare et son habituelle bénignité permet de la qualifier d'effet secondaire mineur. Elle est caractérisée par une survenue dose-dépendante (18). Cependant, indépendamment de la dose, d'autres facteurs, comme une interaction médicamenteuse (AINS ou BACTRIM) et/ou une insuffisance rénale sont responsables d'accidents gravissimes. Des incidents mortels ont été rapportés en cancérologie à l'association MTX forte dose et AINS (in 115). Aux doses utilisées dans la PR, l'adjonction d'AINS, bien que contre-indiquée, ne pose pas de problème clinique en pratique quotidienne, confortée par des études en pharmacocinétique (115). Les AINS pourraient diminuer le flux sanguin rénal abaissant ainsi la clairance rénale du MTX et pouvant donc potentialiser la toxicité de celui-ci et plus particulièrement la toxicité hématologique. Les AINS pourraient aussi déplacer la liaison protéique du MTX augmentant sa forme libre et par voie de conséquence son potentiel toxique (14).

Une carence en folate secondaire à une accélération du Turn over médullaire lors d'une infection intercurrente ou conséquence d'une interaction médicamenteuse (4) pourrait être responsable d'une hématotoxicité durant le traitement par MTX (128).

La cellule souche médullaire serait relativement peu affectée par le MTX en phase S de la cinétique cellulaire mais si elle est activée par une infection aiguë, alors une toxicité pourrait survenir.

Les manifestations toxiques hématologiques sont rencontrées dans 3 % des cas. Il s'agit le plus souvent d'une leucopénie ; une anémie, une thrombopénie et une macrocytose peuvent également s'observer (62).

Vingt cas de pancytopenie ont été rapportés (in 105) dont 5 à l'origine de décès. Le délai d'apparition est variable. Un cas précoce a été décrit après 3 semaines de traitement. Une insuffisance rénale et une hypoalbuminémie présentes au moment de l'incident sont certainement des facteurs de risque (26).

Devant une pancytopenie induite par le MTX, une adjonction d'acide folique, antidote naturel, permet le plus souvent une réversibilité de la toxicité (25 mg IV toutes les 6 heures).

Une reprise du MTX après la guérison d'une hématotoxicité est possible.

EFFETS CARCINOGENES

Aucun effet oncogène n'a été démontré dans le traitement de la PR (128, 53). Malgré les résultats plutôt rassurant des études sur le risque oncogène à moyen terme dans le psoriasis, des séries à long terme sont nécessaire pour définir les risques possibles.

INTOLERANCE DIGESTIVE

Les symptômes digestifs sont fréquents, 67 % des cas (46). Ils sont marqués par leur diversité : nausée, anorexie, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, mais conduisent exceptionnellement à l'arrêt du traitement. Ils sont dépendants de la dose unitaire et indépendants de la dose cumulée (105). Un ajustement de la posologie ou un changement de voie d'administration peut pallier à ces symptômes (46). Des nausées et des vomissements peuvent apparaître dans les 48 heures suivant l'administration du MTX. Pour WEINBLATT (128), dans une revue portant sur 587 PR, la toxicité digestive est l'intolérance iatrogène la plus commune, précoce et responsable seulement de 2,5 % des arrêts thérapeutiques.

Bien qu'étant une contre-indication classique à l'utilisation du MTX, l'apparition d'un ulcère gastrique reste tout à fait exceptionnel et sa genèse imprécise.

AUTRES TOXICITES

Manifestations cutanéomuqueuses :

Elles sont rares. Il est rencontré des stomatites dans 6 % des cas, souvent récidivantes, résolutive après une diminution des doses ou après administration d'acide folique. 1,3 % de ces manifestations motivent un arrêt thérapeutique (105).

Les rashes cutanés sont moins fréquents. Il s'agit principalement de réactions urticariennes.

L'alopécie est rare à court-terme, rencontrée dans 1 % des cas (128) et serait présente dans 1,3 % des cas à longue échéance (84).

Manifestations du système nerveux :

Il s'agit de céphalées, de vertiges, de troubles de l'humeur ou de la mémoire. Leur mécanisme est inconnu. Ils seraient plus volontiers rencontrés chez les sujets âgés et dans le cadre d'une altération des fonctions rénales (134, 72).

Les troubles neurologiques ont été observés dans 20,6 % des cas (65). Ils méritent donc d'être pris en considération car ils nuisent à la qualité de la vie.

Risques infectieux :

Ce risque est minime dans le traitement de la PR à faible dose. La survenue d'une zona n'est pas exceptionnelle.

Toxicité rénale :

Il ne semble pas exister une toxicité directe du MTX contrairement à l'atteinte tubulaire rencontrée à forte dose par précipitation des métabolites.

Il a été rapporté des douleurs articulaires ou une poussée fébrile après la prise de MTX (in 62).

C - FACTEURS PREDICTIFS DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE

On est toujours à la recherche, sans obtenir de résultats satisfaisant, de paramètres permettant de prévoir l'évolution de la PR et/ou d'établir un pronostic sur la réponse à une thérapeutique de fond (87, 126).

En effet, la prédiction de l'évolution de la PR conduirait à une meilleure capacité pour évaluer l'impact des thérapeutiques et aiderait le médecin à sélectionner les traitements appropriés (112).

La recherche de facteurs pronostiques de la PR a suscité de nombreuses publications rétrospectives pour la plupart, tentant de dégager les paramètres augurant la gravité de la maladie. Une étude a montré que chez 90 % des patients atteints de détériorations articulaires, ces érosions survenaient dans les 2 premières années de la maladie (41). Une autre étude rapporte qu'une chute rapide du score fonctionnel apparaît aussi au cours des premières années (145).

Il est donc important de sélectionner et d'identifier dès la phase précoce de la PR les patients "à risque" qui seront des candidats possibles aux traitements plus agressifs.

Il n'existe pas de véritable consensus dans la littérature sur les facteurs pronostiques de la PR dont leur détermination est rendue délicate dans les périodes précoces.

L'analyse des implications des paramètres cliniques et biologiques recueillis au début sur les résultats ultérieurs n'a pas été concluante en raison de l'intervention de facteurs extérieurs à la maladie. DUTHIE (31), dans une large étude, rapporte que l'âge et les lésions dégénératives secondaires contribuent chez 80 % des PR à la lente détérioration qui suit l'amélioration initiale obtenue après le diagnostic et les thérapeutiques.

Pour certains auteurs (24, 145), le meilleur indicateur pronostique de la gravité de la PR s'est avéré être le titre initial du Facteur rhumatoïde (FR). Un travail récent à partir de 147 PR d'une durée d'évolution inférieure à un an et suivies durant deux ans,

a montré que l'association d'un score initial élevé d'activité de la PR, du phénotype HLA DR₄ et du facteur rhumatoïde FR-IgM permettait une prédiction des destructions ostéo-articulaires chez 82 % des patients (125).

Il est rapporté une corrélation entre l'élévation persistante de la VS et/ou de la CRP et les dommages ostéo-articulaires (6). Ceci a un intérêt thérapeutique car seuls les traitements susceptibles de diminuer le taux de protéines de l'inflammation pourront obtenir des effets sur les altérations osseuses.

Si la PR est une affection hétérogène constituée de sous-groupes qui ne sont pas toujours individualisés par des critères cliniques ou biologiques, certains observateurs ont cherché à identifier des sous-groupes déterminés par des marqueurs génétiques. Il existe une corrélation entre la progression radiologique destructrice d'une PR et le facteur HLA DR₄ qui est décrit comme étant un antigène prédisposant à la PR (in 87)., corrélation non confirmée par KREMER (68). Dans une étude récente (136), il est envisagé que chaque catégorie évolutive de PR semble correspondre à un haplotype HLA DR. En particulier les PR très évoluées avec vascularites seraient homozygotes pour un locus précis (DRB₁ 0401).

Les facteurs pronostiques de la PR recueillant un consensus sont rassemblés dans le tableau suivant

F. PRONOSTIQUES DE LA PR

AUCUN	FAVORABLE	DEFAVORABLE
<p>ATCD Familial</p> <p>Forme de début ? (82)</p>	<p>Homme (126)</p> <p>Début précoce ? (126)</p> <p>Début aigu ? (126)</p> <p>Pas d'érosion au cours des 3 premières années (126)</p> <p>Age tardif ? (126)</p> <p>DR2 (17, 125)</p> <p>DR7 (87)</p>	<p>Tuméfactions articulaires précoces IPP (in 87)</p> <p>Ténosynovites des fléchisseurs (in 87)</p> <p>Nodosité sous-cutanée (in 87)</p> <p>Syndrome de Raynaud (in 87)</p> <p>Augmentation des critères ARA (39)</p> <p>Signe Rx précoce (126)</p> <p>Séro + IgA-FR (24)</p> <p>FAN, Complexe IC (126)</p> <p>Augmentation VS et CRP persistante = lésions Rx (39)</p> <p>Augmentation taux urée (39)</p> <p>Diminution Hb (126)</p> <p>DR4 (17, 125)</p> <p>DR1 (in 87)</p> <p>DRB1 (136)</p>

L'évaluation des facteurs pronostiques de la PR permettrait (36) :

- d'identifier les caractéristiques précoces de la maladie donnant une information pratique,
- de révéler les facteurs acquis influençant la cause de la maladie,
- de définir les sous-groupes de PR répondeurs,
- de poursuivre des essais thérapeutiques durant les phases précoces de la PR.

D - FACTEURS PREDICTIFS DE LA REPONSE AU MTX. REVUE DE LA LITTERATURE

La détermination de facteurs pronostiques de la réponse au MTX permettrait d'identifier les patients pouvant bénéficier de cet antimétabolite plus tôt dans l'évolution de la PR et ainsi permettrait une meilleure prise en charge de cette affection chronique.

Actuellement, certains cliniciens envisagent un remodelage de la stratégie thérapeutique dans la PR. De la théorie de la pyramide thérapeutique, établie selon le principe "Primum non nocere", des auteurs suggèrent alors l'utilisation de traitements plus agressifs avant l'apparition des détériorations ostéo-articulaires. Ces nouveaux concepts font aussi référence aux protocoles de chimiothérapie. Ils proposent alors une association comportant plusieurs traitements de fond en retirant, au fur et à mesure que l'affection tend à être contrôlée, chaque médicament l'un après l'autre, ne laissant en place au long cours que les moins toxiques (143). Cette nouvelle approche est pour l'instant une simple proposition et nécessite des travaux prospectifs contrôlés (59).

Par contre, la bonne tolérance et le contrôle à long terme de l'activité clinique du MTX sont des arguments plaidant pour une attaque précoce dans la stratégie thérapeutique au cours de la PR (41, 64, 101, 143).

Lorsque l'on considère l'ensemble des traitements de fond de la PR, il n'existe pas de moyen clinique, biologique ou immunologique permettant de prédire la réponse à un traitement ou si un effet secondaire se produira. Il semblerait que 20 à 30 % des malades soient d'emblée non répondeurs quelque soit la thérapeutique proposée et le mécanisme de cette insuffisance thérapeutique demeure inconnu (102).

Les résultats des études sur les facteurs pronostiques de la réponse au MTX sont dans leur grande majorité décevants.

Cependant, l'analyse des données de la littérature sur la prédiction de la réponse du MTX permet de dégager quelques indices pronostiques qui nécessitent néanmoins une confirmation en raison de leur rareté et des nombreuses controverses.

Bien que les résultats ne soient pas toujours comparables en raison de la différence des populations étudiées, des périodes variables de suivi et de nature propre de l'étude, la méthodologie est similaire et consiste en une analyse des diverses variables recueillies avant l'introduction du MTX entre les patients répondeurs et non répondeurs.

RESULTATS

Les données démographiques (âge, sexe, ancienneté de la PR, séropositivité, antécédents, stade radiologique...) ne semblent pas influencer la réponse au MTX. Les paramètres cliniques et biologiques de l'activité de la maladie n'apparaissent pas comme des valeurs discriminantes (11, 35, 62, 105, 116, 132, 133).

Aucun marqueurs pronostiques n'a pu être individualisé en cours de traitement comme le mode d'administration, les traitements associés et l'effet d'épargne en stéroïdes, à l'exception de l'absence d'effet secondaire (11, 35, 54, 62, 65, 105, 116, 132, 133).

WEINBLATT (132), dans une étude prospective portant sur 26 patients, souligne l'absence de différence significative pour les diverses variables entre les 5 patients très bons répondeurs et les 21 autres malades.

Il apparaît toutefois certains indices pronostiques. ALARCON et coll. (3), au cours d'une étude rétrospective entre 1981 et 1986, constataient un meilleur taux de maintien thérapeutique chez les patients âgés de moins de 40 ans, souffrant de PR de sévérité moindre et corrélé à une proportion faible d'effets secondaires. L'auteur soulignait que les premiers malades inclus dans l'étude avaient une probabilité moindre de garder le MTX par rapport à ceux inclus tardivement. Ceci s'explique par une meilleure connaissance du produit et de ses effets secondaires. La survenue d'effets toxiques durant le traitement est également retrouvée comme facteur pronostique péjoratif de la réponse au MTX dans d'autres séries (35, 85).

Une durée d'évolution de la PR plus courte serait corrélée à une réponse favorable au MTX (74). LEGERTON (74) observait que 87 % des bons répondeurs avaient une durée de la maladie inférieure à 2 ans. LEISEN (76) avait noté ce résultat pour la chrysothérapie.

De nombreux auteurs ont cherché une corrélation entre les groupes tissulaires et la réponse au MTX. Le terrain génétique ne permet pas d'envisager quelle sera la réponse thérapeutique dans la plupart des publications (1, 65, 119). Contrairement aux autres observateurs, WEINBLATT (132) signalait une corrélation entre le phénotype HLA DR₂ et un meilleur résultat clinique observée chez 4 patients sur 8 bons répondeurs. Ceci constituerait un argument intéressant en faveur du rôle supposé protecteur de cet antigène (17) mais ces résultats n'ont pas été confirmés (1, 63). KREMER (68) ne retrouve aucune corrélation entre le groupage HLA DR₄ et la progression radiologique chez les patients traités par le MTX.

La sérologie rhumatoïde n'est pas associée à une meilleure efficacité thérapeutique (35, 105, 131). Une étude signale néanmoins une réponse favorable chez les patients séronégatifs (119). Cette prédisposition est probablement multifactorielle, les PR séronégatives étant souvent plus récentes et moins délabrantes.

La réponse clinique des traitements de fond antérieurs ne conduit pas obligatoirement à une réponse similaire chez les patients traités par le MTX (35, 64).

Au plan expérimental, les résultats d'une étude préliminaire sur la cinétique du MTX n'ont pas montré de corrélation entre la cinétique initiale et la prédiction de la réponse (44).

Aucune caractéristique immunologique avant et pendant la durée du traitement ne distingue les bons des mauvais répondeurs (105).

Des travaux de recherche expérimentale sur les mécanismes d'action du MTX et sur la pharmacocinétique de ce produit n'ont pas obtenu de résultats discriminants associés à la réponse thérapeutique.

COURET (20) souligne l'absence de différence significative entre le groupe bon répondeurs et mauvais répondeurs pour l'élévation de IL₂ sous MTX bien qu'elle soit plus importante dans le groupe répondeur.

Une publication(46) ne permet pas de mettre en évidence, entre les répondeurs et les non répondeurs, de modification du transport actif intracellulaire du MTX ou une élévation des concentrations de l'enzyme cible (DHFR), mécanisme responsable de la résistance du MTX en cancérologie.

La survenue de réactions toxiques, considérée comme le facteur majeur d'interruption du traitement, a suscité la recherche de facteurs pronostiques (42, 85, 138).

La revue de la littérature permet de retenir certains indices pronostiques :

Le développement d'une toxicité induite par le MTX semble corrélé avec l'âge des patients (> 60 ans) (35, 49), à l'ancienneté de la PR (49), à la fréquence des manifestations extra-articulaires (47). Ces données épidémiologiques nécessitent d'être confirmées car elles sont sources de nombreuses controverses (52, 65, 85, 109, 116). LEONARD (77) retrouve comme facteur défavorable le sexe féminin et un âge des patients inférieur à 55 ans.

L'analyse des variables biologiques avant l'introduction du MTX a permis d'observer certains indices discriminants chez les patients ayant eu une intolérance au MTX. Ainsi, il est retrouvé une élévation du taux d'urée et de créatinine (35, 85) et du taux de gamma-GT (35). Il est aussi observé une macrocytose (130) et une diminution du taux d'albumine (84, 93), une déplétion en acide folique (89, 90). Ces 3 derniers éléments biologiques sont considérés comme des indices prédictifs péjoratifs non pas au stade initial du traitement mais au cours de l'évolution thérapeutique.

L'élévation des enzymes hépatiques durant le traitement ne représente nullement un facteur prédictif des lésions histologiques (125). SHERGY (111), dans une étude rétrospective portant sur les résultats de 583 PBH, n'a pas retrouvé d'argument clinique ou biologique du risque hépatique.

Aucune corrélation significative entre les groupages tissulaires HLA et le développement d'un accident thérapeutique n'a été rapportée dans la littérature (63). Le phénotype HLA DR₃, qui a été rendu responsable d'une plus grande toxicité chez les malades traités par sels d'or ou par D-Pénicillamine, ne serait pas corrélé à la mauvaise tolérance du MTX (2, 3). Il est signalé, dans une publication, l'association HLA DR₁ et DR₇ et troubles biologiques hépatiques (119).

Par ailleurs, la détermination du phénotype HLA, en général, ne contribuerait pas à un intérêt pratique pour prévoir un éventuel effet secondaire d'un traitement de fond (121). Les auteurs ne croient pas qu'il faille interdire un médicament sous prétexte qu'il peut entraîner une réaction indésirable, si le terrain génétique y expose.

Une étude préliminaire sur la cinétique du MTX rapporte des résultats suggérant que la cinétique initiale du MTX pourrait être un facteur prédictif de la toxicité (44).

CONCLUSION: FACTEURS PREDICTIFS RAPPORTES DANS LA LITTERATURE

Meilleure réponse :

- Age < 40 ans,
- PR moins sévères,
- Durée PR plus courte,
- PR séro-négative,
- HLA DR2.
- Fréquence réduite des effets secondaires

Toxicité :

- Femme,
- Age > 60 ans,
- PR ancienne,
- Fréquence des manifestations extra-articulaires,
- Elévation du taux d'urée et de créatinine,
- Macrocytose,
- Elévation du taux des gamma GT,
- Déplétion acide folique,
- HLA DR₁ - DR₇,
- Cinétique initiale du MTX.

ETUDE PERSONNELLE

A - MATERIELS ET METHODES

1 - CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE

Notre travail repose sur une étude rétrospective portant sur 62 patients souffrant de PR suivis dans le service de Clinique de Rhumatologie et de Thérapeutique et traités par MTX entre 1985 et Décembre 1991.

Tous les patients sont atteints de PR évolutives répondant aux critères de l'A.R.A. (10, 99) et non contrôlées par les traitements de fond habituels et la corticothérapie. Le MTX a été prescrit au minimum depuis 6 mois. Un seul patient a été perdu de vue après le début du traitement et un autre sujet n'a pas été retenu dans l'étude pour un recul insuffisant.

Nous avons colligé 60 dossiers au total (10 hommes et 50 femmes), âgés en moyenne de $62,97 \pm 10,73$ (extrême : 29-83). La PR évoluait depuis $9,93 \pm 8,16$ années (extrême : 1-40). La sérologie rhumatoïde était positive dans 80 % des cas. Des antécédents pulmonaires (bronchopneumopathie, dilatation des bronches) sont retrouvés chez 8 malades, une HTA chez 11 patients, 1 seul cas de néoplasie (cancer du larynx).

Deux patients avaient un syndrome de GOUGEROT-SJOGREN. Parmi les autres manifestations extra-articulaires : nodules rhumatoïdes : 4 cas ; vascularites : 1 cas ; syndrome de Raynaud : 6 cas ; thyroïdites auto-immunes : 5 cas ; neutropénie auto-immune : 1 cas ; cryoglobulinémie : 1 cas.

74 % des patients avaient un stade fonctionnel (STEINBROCKER 113) compris entre I et II et 55 % des sujets, un stade radiologique (113) entre III et IV avant l'installation du MTX.

Le nombre moyen de traitement de fond administré avant le MTX et de $3,25 \pm 1,85$ (extrême : 0-9).

Le MTX est présent en 1ère intention chez 4 patients ; 9 patients ont reçu un seul traitement de fond, 7 malades ont reçu deux traitements de fond, et 22 malades au moins 4 traitements.

47 patients avaient été traités au préalable par sels d'or injectables (75 %), 35 par D-Pénicillamine, 39 par hydroxychloroquine, 25 par salazopyrine.

39 patients (65 %) avaient reçu une corticothérapie. 30 malades ont eu des synoviorthèses et 21 patients un traitement chirurgical spécifique (prothèse de hanche, synovectomie).

Au moment de la prescription du MTX, 31 patients recevaient une corticothérapie orale dont la dose moyenne initiale est de $12,87 \pm 10,37$ mg par jour.

20 patients recevaient également un AINS.

Dans la plupart des cas, le suivi est assuré régulièrement (3 fois par an) par un médecin du service. Pour les malades qui n'ont pas été vu récemment, le médecin traitant a été contacté.

Les principales caractéristiques de la population étudiée sont rassemblées sur les tableaux n° IX, X, XI.

**Tableau n° IX : DONNEES DEMOGRAPHIQUES
DE LA POPULATION ETUDIEE**

SEXE	50F/10H
AGE moyen	62,97±10,73
AGE moyen début P.R.	51,11±12,5
DUREE P.R.	9,93 ± 8,16
SEROPOSITIVE	80%
stade fonctionnel stades I / II	74%
stade III	25%
stade radiologique stades I / II	34%
stades III / IV	55%
F.A.N.	18 / 30 %
manifestations extra-articulaires	33%
traitement de fond précédant (moy)	3,25±1,85

moyenne ± écart-type

Tableau n° X : Traitements de fond antérieurs au MTX

nbre de ttt de fond précédant mtx	nbre de patients	patients (%)
0	4	7
1	9	15
2	7	11,6
3	18	30
4	8	13,3
5	8	13,3
6	3	5
7	2	3
9	1	1,6

traitement de fond		
nombre	patient	%
sels d'or	47	78
d-pénicillamine	35	58
hydroxychloroquine	29	48
salazopyrine	25	42
encéphabol	19	31,6
or per os	10	16,6
solaskil	9	15
tiopronine	6	10
disulone	3	5
lobenzarit	2	3
immunosuppresseurs		
chloraminophène	5	8,3
imurel	4	6,6
endoxan	2	3
corticothérapie	39	65
plasmaphérèse	2	
ac monoclonaux	1	
auto-vaccination	1	
synoviorthèses	50	
chirurgie	21	

Tableau n° XI : Manifestations extra-articulaires et antécédents avant MTX de la population étudiée

ANTECEDENT	NBRE PATIENTS
<u>PULMONAIRE:</u> DDB BRONCHITE ASTHME	8
HTA	11
<u>NEOPLASIE</u> O.R.L.	1

MANIFESTATIONS EXTRA-ARTICULAIRES AVANT MTX	
NEUTROPENIE	1
SYNDROME DE RAYNAUD	6
NODULES RHUMATOIDES	4
THYROIDITES AUTO-IMMUNES	5
GOUGEROT-SJOGREN	2
CRYOGLOBULINEMIE	1
VASCULARITES	1
TOTAL:	20

2 - CRITERES D'EVALUATION DE LA REPONSE DU TRAITEMENT

• En raison du caractère rétrospectif de notre étude, le choix des critères de la réponse est vraisemblablement limité et nous n'avons pas recouru à l'utilisation d'un index composé. En effet, nous n'avons pas disposé de toutes les données objectives de l'efficacité clinique et de l'évolution radiologique pour chaque patient.

Nous avons alors choisi d'évaluer la réponse du MTX dans notre population de PR par l'appréciation de l'utilité de cet agent thérapeutique. Ceci est une approche pragmatique en considérant nos habitudes thérapeutiques : un traitement de fond est poursuivi chez les patients pour qui il est efficace et / ou bien toléré. Ce jugement est basé sur l'évaluation globale du médecin et du malade.

Cette analyse nous a permis de constituer, au moment de l'étude, deux groupes au sein de la population : le groupe "maintien du MTX" et le groupe "arrêt du MTX" dans lequel nous avons défini deux sous-groupes : arrêt pour toxicité et arrêt pour inefficacité.

Après cette première analyse, nous avons tenté d'évaluer la réponse du MTX chez les patients du groupe maintien du traitement par l'analyse d'un certain nombre de données cliniques et biologiques recueillies au début du traitement et lors de la dernière évaluation sous traitement :

- durée de la raideur matinale,
- index de Ritchie (97),
- la vitesse de sédimentation (VS),
- modification de la consommation de corticoïdes.

Nous émettons bien entendu des réserves concernant l'index de Ritchie qui est caractérisé par une grande variation dans notre étude en raison du nombre important d'examineurs différents.

Les patients seront considérés comme bons répondeurs s'il existe une réduction de 50 % de la durée de la raideur matinale, de l'index de Ritchie et de la vitesse de sédimentation et une diminution significative de doses de corticoïdes.

- Les raisons d'interruption du MTX seront classées selon les motifs d'arrêt :
 - soit motif d'arrêt pour intolérance,
 - soit motif d'arrêt pour inefficacité,
 - soit motif d'arrêt non imputable au MTX.

- Les modifications thérapeutiques associées au MTX sont mentionnées : diminution des doses de corticoïdes ou des AINS, bolus de méthylprednisolone, prescription de traitements locaux (synoviorthèse, chirurgie).

- Enfin, nous avons apprécié l'utilité du MTX dans notre étude rétrospective par l'élaboration du taux de maintien thérapeutique.

3 - RECHERCHE DE FACTEUR PREDICTIF DE LA REPONSE DU MTX ET DE LA TOXICITE INDUITE PAR CET ANTIMETABOLITE

L'analyse de chaque dossier a permis de recueillir au moment de l'installation du MTX certaines données :

- Données démographiques :

Age,

Age au moment des premiers signes cliniques imputables à la PR,

Sexe,

Ancienneté de la PR avant la prescription du MTX,

Séropositivité rhumatoïde (Waalser Rose ou néphélométrie)

F A N (IF indirecte),

Antécédent maladie auto-immune et manifestation extra-articulaire, pathologie associée,

Stade fonctionnel en regroupant le stade I et II et le stade III et IV (113)

Stade radiologique de STEINBROCKER en regroupant le stade I et II et le stade III et IV (113).

- Données cliniques :

Raideur matinale,
Nombre d'articulations douloureuses,
Index de Ritchie (97).

- Données biologiques :

Vitesse de sédimentation (VS),
Hémoglobine,
VGM,
Leucocytes,
Plaquettes,
Taux d'urée et de créatinine,
Enzymes hépatiques : TGO, TGP, gamma GT,
Taux d'albumine,
Taux d'alpha 2-globuline,
Taux de gamma-globuline.

- Données associées au MTX :

Durée de traitement,
Dose cumulée,
Dose hebdomadaire initiale,
Dose hebdomadaire finale,
Voie d'administration IM, per os,
Dose fractionnée et toxicité,
Survenue d'effets secondaires,
Corticothérapie : nombre de patients,
dose quotidienne moyenne, initiale, finale,
Bolus méthylprednisolone
AINS : nombre de patients,
Synoviorthèse, chirurgie

Nous nous sommes proposés d'étudier les valeurs pronostiques des données suivantes comparées entre le groupe maintien du MTX et les groupes arrêt du MTX, arrêt pour intolérance et arrêt pour inefficacité.

Ces mêmes données initiales seront comparées entre le groupe bons répondeurs, défini selon notre méthode d'appréciation, et les groupes arrêt du MTX.

Enfin, une dernière analyse statistique sera réalisée afin de dégager des valeurs pronostiques d'une intolérance au MTX par la comparaison des différentes données entre le groupe maintien du MTX sans les patients ayant présenté des effets secondaires et le groupe de patients ayant subi des effets toxiques.

4 - METHODES STATISTIQUES :

- Les données sont représentées par leur moyenne \pm écart type.
- Il s'agit de la comparaison des valeurs moyennes quantitatives déterminées par le test t de Student.
- Il s'agit de la comparaison de la distribution des variables qualitatives selon le test de X^2 (KHI 2).
- La valeur du P inférieure ou égale à 0,05 est considérée comme le seuil de signification.
- Le calcul du taux de maintien thérapeutique a été élaboré en établissant une courbe de survie selon la méthode de KAPLAN-MEIER (58) :
 - . soit en tenant compte des motifs d'arrêt toutes causes confondues,
 - . soit des motifs d'arrêt pour intolérance,
 - . soit des seuls motifs d'arrêt pour inefficacité.

B - RESULTATS

1 - TRAITEMENT :

Nous avons analysé 60 dossiers de patients atteints de PR et traités par MTX entre 1985 et 1991.

Le MTX a été administré graduellement dans le temps au cours de l'étude. Ainsi, la durée de traitement ne sera pas équivalente pour chaque patient.

La durée moyenne du traitement est de $21,63 \pm 17,27$ mois (extrême : 1 - 79) et la dose cumulée moyenne est de $753,85 \pm 598,65$ mg (extrême : 30 - 3000). La dose hebdomadaire initiale est de $8,61 \pm 1,33$ mg (7,5 - 10) et la dose hebdomadaire moyenne finale est de $9,29 \pm 2,58$ mg (7,5 - 20).

Le mode d'administration initial du MTX se répartit en 38 voies per os et 22 voies intra-musculaires. L'utilisation des doses fractionnées (2,5 mg espacés toutes les 12 heures) est constatée chez 10 patients (16,6 %) surtout pendant les premières années de l'étude (1985 - 1987).

33 ajustements thérapeutiques ont été motivés en raison d'une réponse insuffisante ou du développement d'une toxicité chez 25 patients (42 %).

Une augmentation des doses chez 17 malades permettait un maintien du traitement pour 59 % des patients.

Une réduction de la posologie chez 8 patients autorisait la poursuite du traitement pour 2/3 des sujets.

31 patients (52 %) avaient une corticothérapie orale associée au MTX. Nous observons un effet d'épargne stéroïde : $12,87 \pm 10,37$ mg par jour au début du traitement et $6,35 \pm 5,52$ pour la dose quotidienne finale (différence significative : $P \leq 0,05$).

Pour 20 patients (64 %), il est constaté une diminution de plus de 50 % de la dose quotidienne de corticoïde.

Des bolus de méthyl-prédnisolone ont été administrés chez 10 patients afin de contrôler une poussée inflammatoire de la PR.

20 patients (33 %) ont reçu un AINS.

17 synoviorthèses ont été pratiquées et 6 patients ont bénéficié d'une chirurgie spécifique (prothèse, synovectomie).

Les données thérapeutiques sont regroupées dans les tableaux XII et XIII.

**Tableau n ° XII : Données thérapeutiques
MTX et traitements associés dans la population étudiée**

MTX Durée TTT mois	21,63±17,27 (1 - 79)
Dose cumulée mg	753,85±598,65 (30 - 3000)
Dose initiale mg / semaine	8,61±1,33 7,5 - 10)
dose finale mg / semaine	9,29±2,58 (7,5 - 20)
Dose orale fractionnée nbre patients (%)	10 (16)
Voies d'administration intra-musculaire per os	22 38
Corticoïde per os nbre patient dose initiale mg/j dose finale mg/j	31 (51) 12,87±10,37 6,35±5,52
bolus méthylprednisolone	10 (16%)
A.I.N.S. nbre patients (%)	20 (33)
Synoviorthèses nbre patients	17
chirurgie nbre patients	6

moyenne ± écart-type

**Tableau n° XIII : Administration du MTX
et ajustement thérapeutique**

Voie orale : 38 patients

voie intra-musculaire : 22 patients

Ajustement thérapeutique : 33 fois / 25 patients (45 %)

augmentation de posologie et maintien : 11 fois / 10 patients (18 %)

7,5 - 10 mg 5

10 - 15 mg 6

15 - 20 mg 1

augmentation et arrêt 10 fois / 7 patients (11%)

7,5 - 10 mg 7

10 - 15 mg 2

15 - 20 mg 1

diminution de posologie et maintien 9 fois / 6 patients (10%)

diminution de posologie et arrêt 3 fois / 2 patients (3%)

2 - EFFICACITE :

Evaluation de la réponse au MTX

Au moment de la dernière évaluation, nous observons 38 patients poursuivant le traitement (63,4 %) et 22 patients ayant interrompu le MTX (36,6 %).

Dans le groupe de patients poursuivant le MTX, nous avons évalué la réponse clinique et biologique selon nos critères d'appréciation dont les résultats peuvent susciter certaines réserves en raison de la fiabilité critiquable de la méthodologie. (Tableau n° XIV). 30 patients sont considérés comme bons répondeurs et 5 (8,3 %) d'entre eux sont en rémission complète selon les critères de PINALS (94) .

Il existe une différence significative pour la durée du traitement et la dose cumulée entre le groupe de maintien et le groupe d'arrêt :

(27,55 ± 18,29 mois versus 11,41 ± 8,68 : P ≤ 0,05)

(965, 69 ± 624,35 mg versus 387,95 ± 314,03 : P ≤ 0,05)

Nous ne constatons pas de différence significative pour les doses hebdomadaires initiales et finales entre les deux groupes (voir tableau n° XXII).

Une corticothérapie orale est prescrite chez 17 sujets dans le groupe maintien. Un effet d'épargne stéroïde est observé et une diminution de plus de 50 % est constaté dans 70 % des cas. Nous avons noté chez 8 patients une réduction franche de la corticothérapie vers le 6ème ou 7ème mois (16,78 mg au début, 8,56 mg à 6-7 mois).

Nous n'avons pas remarqué une action efficace du MTX sur les manifestations extra-articulaires de la PR. Il n'est noté aucune modification des nodules rhumatoïdes présents au début du traitement. Par contre, des nodules rhumatoïdes sont apparus chez 2 patients et un cas de péricardite rhumatoïde en cours de traitement.

Pour les patients ayant eu des radiographies successives, nous n'avons constaté ni d'amélioration ni de stabilité des lésions ostéoarticulaires.

**Tableau n° XIV : Critères d'appréciation de la réponse du MTX
dans le groupe "maintien du MTX"**

38 patients poursuivant le MTX	évaluation initiale	évaluation finale	différence
Raideur matinale	115,69±80,03	25,13±20,65	p<0,05
index de Ritchie	15,42±7,15	4,19±3,43	p<0,05
vitesse de sédimentation	56±31,46	29,42±16,72	p<0,05
consommation de corticoïdes :			
nombre de patients	17	12	
% réduction > 50 %		70%	

moyenne ± écart-type

3 - ARRET THERAPEUTIQUE : (Tableau n° XV et XVI ; Figure n° 2)

Le traitement a été arrêté définitivement chez 22 patients (36,6 %) dont 17 femmes et 5 hommes :

- 11 patients (18,3 %) ont interrompu le MTX en raison de la survenue d'une intolérance, responsable de 50 % des motivations d'arrêt thérapeutique.

- 7 patients (11,6 %) ont arrêté le traitement pour inefficacité entre le 4ème et le 33ème mois, malgré une augmentation des posologies, le plus souvent à l'origine du développement d'une intolérance (5 patients). 2 échappements sont constatés (21 et 33 mois).

- 1 arrêt volontaire (peur du traitement).

- 2 patients sont décédés pendant l'étude dont la cause n'était pas à priori imputable au MTX. Un des deux décès est survenu au décours d'une hémopathie maligne (leucose aiguë myéloblastique) apparue chez une patiente souffrant d'une PR sévère, traitée par trois immunosuppresseurs successifs (chloraminophène, cyclophosphamide, MTX) après échecs des traitements de fond classiques (122).

- 1 patient a arrêté le MTX en raison de l'apparition d'une péricardite rhumatoïde.

Il s'agit d'un patient de 69 ans, sans antécédent, souffrant d'une PR séropositive, FAN +, sévère et évolutive depuis 1980, réfractaire à de nombreux traitements de fond (encéphabol, plaquenil, sels d'or, salazopyrine, solaskil, acadione). Le MTX a été prescrit en Juin 1988 à la dose de 10 mg en IM et permettait d'obtenir une bonne efficacité sur la polyarthrite pendant deux ans. Il est noté la survenue fin 1988 d'un épisode de pleurésie inflammatoire. En Juin 1990, le patient a présenté une péricardite aiguë avec tamponnade associée à une insuffisance rénale aiguë ayant nécessité un drainage péricardique dans le service de réanimation. L'évolution a été favorable après l'arrêt du MTX dont la dose cumulée était de 560 mg. Le diagnostic de péricardite rhumatoïde est retenu sur les résultats histologiques (pachypéricardite fibreuse rhumatoïde).

Une rechute rapide des symptômes articulaires a eu lieu, après l'arrêt du traitement, pour la majorité des patients ayant présenté, au préalable, de bons résultats.

**Tableau n° XV : CAUSES DES ARRETS
DEFINITIFS DU TRAITEMENT**

Causes	Patients n	% / population étudiée
Effets secondaires	11	18,3
Echec	7	11,6
Arrêt indépendant du ttt	1	1,6
Décès indépendant du ttt	2	3
Péricardite Rhumatoïde	1	1,6

FIGURE N°2 : CAUSES DES ARRETS DEFINITIFS
DU TRAITEMENT

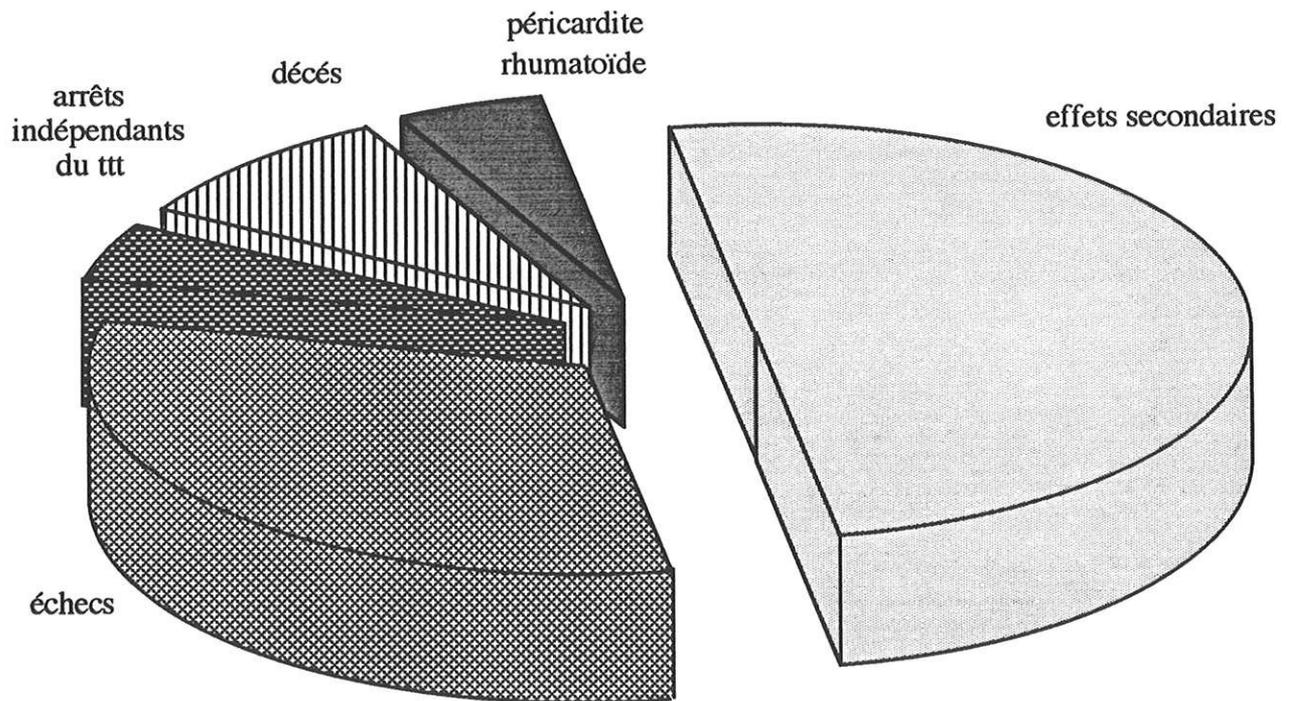


Tableau n° XVI : ARRET DU MTX EN FONCTION DU TEMPS

Nbre de patient	Mois	Causes
2	< 3	2 Effets secondaires
6	3<n<6	5 Effets secondaires 1 Echech
8	6<n<12	3 Effets secondaires 2 E checs 1 Arrêt volontaire 2 Décès
4	12<n<24	3 Echechs 1 Péricardite
2	24<n<36	1 Effet secondaire 1 Echech

4 - TOXICITE INDUITE PAR LE MTX :

L'ensemble des effets secondaires est regroupé dans le tableau n° XVII en fonction des arrêts définitifs ou temporaires.

Les effets secondaires, au nombre de 33, surviennent chez 41,6 % des patients. Une modification de la posologie a été efficace 8 fois sur 11 sur la régression de l'intolérance.

Les effets toxiques sont apparus dans la plupart des cas la première année de traitement (tableau n° XVIII).

Parmi les effets secondaires, les accidents digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) sont les plus fréquemment rencontrés (30 %) mais aussi leur tolérance est bonne : 62,5 % des patients ont maintenu leur traitement.

Les troubles hépatiques (élévation des transaminases et du taux des gamma GT) représentent 21,2 % des effets secondaires. Ils surviennent surtout au cours des 6 premiers mois. Ils sont responsables de 13 % des arrêts définitifs. Nous avons observé chez 4 patients, le développement concomitant de troubles digestifs et d'une cytolyse.

3 patients ont été atteints d'une alopecie précoce (6 mois) qui a motivé une seule interruption thérapeutique définitive.

Des éruptions cutanées sont constatées chez 3 patients responsables de 2 arrêts définitifs.

3 patients ont souffert de stomatites et d'aphtose dépendantes des doses hebdomadaires. Une aphtose sévère est survenue après 40 mois de traitement lors d'une augmentation de la posologie (10 à 15 mg). L'évolution a été favorable après un arrêt transitoire et l'adjonction d'acide folique.

Nous n'avons pas noté d'incident hématologique majeur. Nous signalons des épisodes de macrocytose chez 2 patients dont l'une a précédé l'apparition d'une pneumopathie d'hypersensibilité.

Une éosinophilie isolée est apparue chez une patiente chaque fois qu'une augmentation de la posologie était réalisée (à 10 mg par semaine : $10 \% = 970/\text{mm}^3$). Cette éosinophilie est ramenée à un taux normal à la dose de 5 mg par semaine mais au dépend d'une insuffisance thérapeutique.

Nous signalons aussi 2 patients souffrant de troubles neurologiques : un cas de céphalées, un cas de vertiges responsable d'un arrêt définitif.

Enfin, nous rapportons un seul cas de toxicité majeure. Il s'agit d'une pneumopathie d'hypersensibilité. La patiente, âgée de 79 ans, sans antécédent pulmonaire, souffrait d'un syndrome de Gougerot Sjögren (st III) et d'une PR séropositive évoluant depuis 4 ans, résistante au Plaquenil et à la corticothérapie. Le MTX a été institué en Janvier 1987 à la posologie de 7,5 mg par semaine, en dose fractionnée orale (2,5 mg toutes les 12 heures).

Après quatre mois de traitement, un contrôle insuffisant de la PR a nécessité d'adjoindre un AINS. Par ailleurs, la patiente notait après chaque prise de MTX, l'apparition d'une dyspnée sans toux, d'aggravation progressive, devenant permanente, associée à une altération de l'état général et à un fébricule. La patiente est hospitalisée en Juillet 1987 après 6 mois de traitement avec une dose cumulée de 280 mg. Il existait un syndrome interstitiel pulmonaire sur les radiographies standard, une hypoxie majeure, un syndrome inflammatoire (VS : 100), une élévation du VGM à $94 \mu^3$ (persistant depuis Avril 1987), une discrète éosinophilie sanguine (5 % - $270/\text{mm}^3$), une hypoalbuminémie (31 g/l) et une augmentation isolée des gamma GT. Nous avons retenu le diagnostic de pneumopathie immunoallergique selon les critères de CARSON (16) devant la négativité du bilan infectieux, les résultats du lavage broncho-alvéolaire montrant une prédominance lymphocytaire (90 %) et l'EFR notant une perturbation de la diffusion du CO et une histologie évocatrice. L'évolution a été favorable sous une corticothérapie à 1 mg/kg par jour.

Tableau n° XVII : Répartition des effets secondaires responsables soit des arrêts définitifs soit d'arrêts temporaires ou de réduction de posologie

Effets secondaires	Nombre d'E II	n Arrêt définitif (mois)	Arrêt temporaire ou réduction de posologie (mois)
Symptômes Gastro-intestinaux	10 30%	3 (1- 5)	7 (1 - 12)
Elévation des Transaminases	7 22,50%	3 (2 - 8)	4 (5 - 24)
Alopécie	3 10%	1 (4 - 5)	2 4
Cutanés	3 10%	2 5	1 5
Pneumopathie d'hypersensibilité	1 3,20%	1 6	
Stomatites	3 10%	1 6	2 (19 - 40)
<u>Hématologie :</u> Eosinophilie	10% 1		1 21
Macrocytose	2	1 6	1 10
<u>Neurologie</u> Vertige	6,60% 1	1 7	
Céphalée	1		1 20
Bronchite aiguë	1 3,20%	1 28	
Total	33	14 / 11 patients	19 / 14 patients

5 - TAUX DE MAINTIEN THERAPEUTIQUE :

La probabilité des patients poursuivant le MTX :

- à 12 mois est de 76 %,
- à 24 mois est de 61 %,
- à 36 mois est de 53 %.

La figure n° 3 montre les taux de maintien thérapeutique calculés en tenant compte des arrêts globaux, des arrêts pour inefficacité et des arrêts pour intolérance.

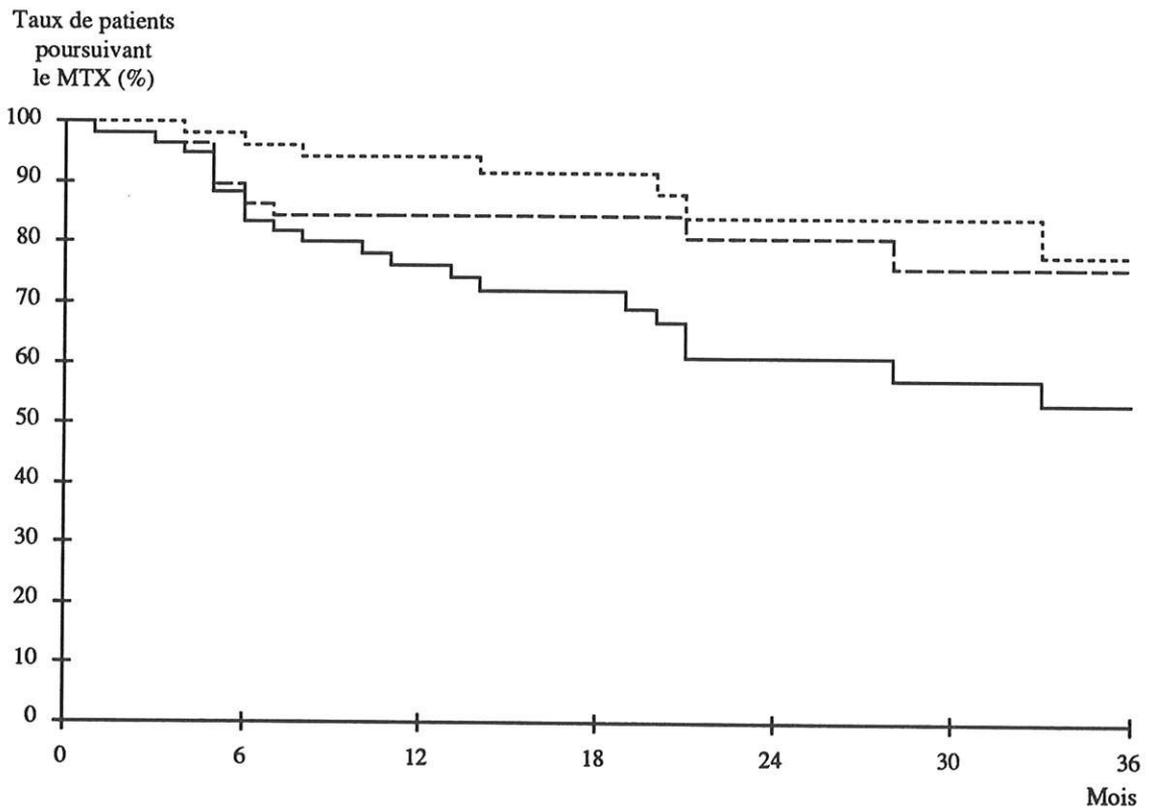


Figure n°3 :Taux de maintien thérapeutique du MTX en fonction du temps et des effets thérapeutiques toutes causes confondues (—), de l'inefficacité (---), et des effets secondaires (---) chez 60 malades atteints de P.R.

6 - COMPARAISON DE LA POPULATION FEMININE ET MASCULINE :

Parmi les 60 patients inclus dans notre étude, il existe 50 femmes (83,3 %) et 10 hommes (16,7 %) reflétant la notion bien connue d'une large prédominance féminine dans la PR. La population féminine est significativement plus âgée dans notre étude ($64,61 \pm 8,66$ versus $57 \pm 14,75$ ans ; $P \leq 0,05$). Il existe une différence significative pour la durée de la PR entre la population féminine et masculine ($10,99 \pm 8,46$ versus $4,3 \pm 3,13$ mois ; $P \leq 0,05$).

La présence de FAN est plus importante dans la population masculine (30 % versus 14 % mais non significatif).

Il n'existe pas de différence significative pour les paramètres cliniques, biologiques, radiologiques recueillis avant la prescription du MTX.

Au moment de l'analyse de l'étude, 66 % des femmes et 50 % des hommes poursuivent le traitement. Le sexe ne représente donc pas une valeur prédictive de la réponse thérapeutique.

La durée du traitement et la dose totale ne montrent pas de différence significative. La durée du traitement, plus courte dans la population masculine, s'explique par une institution plus tardive du MTX au cours de l'étude.

La survenue d'une intolérance est identique dans les 2 groupes.

Les caractéristiques des deux populations sont regroupées dans le tableau n° XIX.

En raison du faible effectif dans la population masculine et d'une durée de traitement plus courte, il nous a semblé justifier de rechercher des facteurs pronostiques de la réponse ou d'une toxicité chez les sujets féminins dans une analyse séparée.

Tableau n° XIX : Comparaison population féminine et masculine

population de étude : 60 patients	femme 83,30%	homme 16,60%	différence statistique
age	64,6±8,66	57±12,75*	(S) p < 0,05
durée P.R.	10,99±8,46	4,3±3,13*	(S) p < 0,05
stade fonctionnel			
I - II %	72	90	NS
III %	28	10	NS
stade radiologique			
I - II %	34	50	NS
III - IV %	66	50	NS
séropositivité rhumatoïde %	82	70	NS
F A N	14	30	NS
Traitement de fond précédant	3,41±1,84	2,5±1,84	NS
durée de ttt moyenne	23,12±18,31	14,2±7,43	NS
dose cumulée moyenne mg	801,83±603,98	514±278,49	NS
nbre d'effets secondaires %	40	50	NS

(S) : Significatif p < 0,05

NS : Non significatif

7 - FACTEURS PRONOSTIQUES DE LA REPONSE AU MTX :

Comparaison des valeurs moyennes des variables quantitatives et de la distribution des variables qualitatives.

a) Analyse conduite dans la population de l'étude :

La liste des variables qualitatives et quantitatives et leur signification statistique de la différence entre le groupe "maintien du MTX" et soit le groupe "arrêt du traitement toutes causes confondues" et soit le groupe "arrêt pour inefficacité", sont regroupées sur les tableaux n° XX , XXI et XXII.

Cette différence est non significative pour les données démographiques initiales, la majorité des paramètres cliniques et biologiques.

Il est observé une différence, mais non significative, pour le stade radiologique III et IV (59 % versus 72 % ou 85 %), pour la raideur matinale et pour le taux d'albumine ($38,25 \pm 4,44$ g/l versus $35,28 \pm 4,96$ ou $36,63 \pm 6,16$) entre le groupe maintien et le groupe arrêt ou le groupe échec.

Le taux de créatinine est plus élevé dans le groupe arrêt (mais non significatif : $80,70 \pm 15,25$ vs $89,86 \pm 26,13$ $\mu\text{mol/l}$).

Il existe une différence significative pour :

- l'index de Ritchie : plus élevé dans le groupe échec,
- le taux de gamma GT : plus élevé dans le groupe arrêt et le groupe échec.

Il existe aussi une différence significative pour les données thérapeutiques associées au MTX. Il s'agit de :

- la durée de traitement : plus longue dans le groupe maintien,
- la dose cumulée : plus importante dans le groupe maintien,
- la survenue d'une toxicité : plus fréquente dans les groupes arrêt et échec,
- la relation dose fractionnée orale et effets secondaires : significative dans les groupes arrêt et échec.

Par contre, la dose hebdomadaire de MTX initiale ou finale, les traitements locaux, la corticothérapie et les AINS n'ont pas montré de différence significative.

Tableau n° XX : Analyse comparative des variables qualitatives dans la population étudiée entre le groupe maintien MTX et le groupe arrêt MTX ou le groupe échec MTX

Variables	groupe maintien MTX (38)	groupe arrêt MTX (22)	groupe échec mtx (7)
sexe femme / homme	33 / 5	17 / 5	7 / 0
séropositivité rhumatoïde	30 / 79 %	18 / 82 %	6 / 85 %
F.A.N.	8	2	0
A.T.C.D.	10	10	4
Manifestations extra-articulaires	11	9	4
stade fonctionnel			
I_II %	78	68	71
III %	21	31	28
stade radiologique			
I - II %	39,4	27	14
III - IV %	59	72	85
Survenue d'effets secondaires nbre de patients;(%)	8 ;(21)	17 ;(77) *	5 ;(71) *
nbre de traitement de fond précédent	3,02 +1,65	3,63 +2,19	4,14 +2,85

* : $p < 0,05$ ≠ significative
moyenne ± écart-type

Tableau n° XXI : Analyse statistique comparative des moyennes des variables quantitatives entre le groupe maintien MTX et le groupe arrêt MTX ou le groupe échec MTX

Variables	groupe maintien MTX (38)	groupe arrêt MTX (22)	groupe échec MTX (7)
Age	62,53 ±7,80	64,73±12,55	64,86±10,32
durée P.R.	9,80±8,86	10 ±7,12	10,43 ±10,32
Age début P.R.	50,89 ±12,11	52,59 ±12,45	51,86 ±10,32
Raideur matinale	115,69±80,03	113,81±64,53	154,28±82,03
Ritchie	15,42±7,15	17,71±10,92	25,66±14,09 *
nbre articulations douloureuses	9,72±5,01	9,65±5,40	11,33±4,72
V. S.	56±31,46	48,14±27,37	61,14 ±19,08
H. B.	11,94±1,86	11,76±1,81	10,7±2,24
V. G .M.	<i>34</i> 84,21±5,20	<i>19</i> 81,94±7,51	<i>5</i> 78,98±9,33
Plaquettes	<i>34</i> 373,37±125,57	<i>21</i> 415,81±149,28	<i>7</i> 454,83±125,79
leucocytes	<i>34</i> 7509,71 ± 2474,77	<i>19</i> 7562,63 ± 2394,66	<i>7</i> 7540 ± 3207,49
urée	<i>29</i> 6,5±1,71	<i>15</i> 6,59±1,89	<i>4</i> 5,35±1,06
créatinine	<i>34</i> 80,70±15,25	<i>14</i> 89,86±26,13	<i>4</i> 67±8,44
T.G.O.	<i>37</i> 17,19±6,7	<i>19</i> 18,95±9,82	<i>6</i> 26,16±13,37
T.G.P.	<i>37</i> 17,35±10,19	<i>19</i> 22,47±16,64	<i>6</i> 31,83±25,47
G.G.T.	<i>19</i> 27,68±18,15	<i>10</i> 64,30±48,47 *	<i>4</i> 82,5 ±52,82 *
Albumine	<i>31</i> 38,25±4,44	<i>12</i> 35,28±4,96	<i>4</i> 36,63±6,16
alpha 2 globuline	<i>30</i> 7,34±1,68	<i>11</i> 8,11±1,99	<i>3</i> 7,76±0,60
g globuline	<i>30</i> 10,28±3,02	<i>13</i> 11,22±3,22	<i>4</i> 11,22±3,05

*** : P< 0,05 ≠ significative**

*italique : nbre de donnees disponibles avant MTX
moyenne ± écart-type*

Tableau n° XXII : Comparaison des données thérapeutiques entre le groupe maintien et le groupe arrêt mtx ou le groupe échec mtx

Variabes	groupe maintien mtx (38)	groupe arrêt mtx (22)	groupe échec mtx (7)
durée ttt moyen mois	27,55±18,29	11,41±8,68 * (1-3 3)	15,14±10,3 * (4- 3 3)
dose cumulée moyenne (mg)	965,69±624,35	387,95±314,03 *	523,57±400,40 *
dose hebdomadaire initiale moyenne (mg)	8,78±1,26	8,29±1,42	8,21±1,88
dose hebdomadaire finale moyenne(mg)	9,41±2,70	9,09±2,38	10,36±3,66
dose fractionnée et effets secondaires	50%	80 % *	
voie d'administration :			
per os (patient)	24	14	
IM (patient)	14	8	
corticothérapie :			
nbre de patients	17	14	5
dose moyenne initiale mg / jour	12,82±10,97	12,93±9,93	11,8±5,63
dose moyenne finale mg / jour	6,12±6,99	6,64±3,15	5,2±1,19
A.I.N.S.			
nbre de patient	13	7	3
synoviorthèses nbre de patients (%)	11 (28)	6 (27)	4 (57)
chirurgie nbre de patients (%)	4 (10)	2 (9)	2(28,5)

*** : p <0,05 = différence significative
moyenne ± écartype**

b) Analyse statistique séparée dans la population féminine :

Nous avons conduit une analyse identique pour les mêmes variables entre le groupe maintien et les groupes arrêt toutes causes confondues, arrêt pour intolérance et arrêt pour échec thérapeutique.

Nous observons une différence significative pour :

- l'âge : plus élevé dans le groupe arrêt pour intolérance,
- le taux d'albumine : plus bas dans le groupe arrêt pour intolérance,
- le taux de gamma GT : plus élevé dans le groupe arrêt et groupe échec,
- l'index de Ritchie : plus important dans le groupe échec,
- la durée de traitement et la dose cumulée : plus importantes dans le groupe arrêt et le groupe échec.

Il existe une différence non significative pour la raideur matinale, pour le taux d'hémoglobine, le taux de plaquettes et la VS dans le groupe échec et pour le taux de créatinine dans le groupe arrêt pour intolérance.

Toutes les caractéristiques sont regroupées sur les tableaux n° XXIII et XXIV.

Tableau n°XXIII : Etude séparée dans la population féminine I

Variabes	maitien MTX 33	Arrêt MTX 17	Arrêt pour E II 7	Arrêt pour echec 7
Age	62,45±7,94	68,76±8,76	71±8,54 *	64,86±8,72
Age début de la P.R.	49,60±12,22	55,58±10,84	59,14±11,55	51,86±10,32
Sérologie rhumatoide (%)	78	88	85	85
F.A.N.(nbre)	6	1	0	1
TTT de fond précédant	3,2±1,57	3,76±2,33	3,14±1,86	4,14±2,85
Durée TTT (MOIS)	29,39±18,92	10,94±8,51 *	6,57±6,5 *	15,14±10,3 *
Dose cumulée moyenne (mg)	1026,56 ±645,19	365,58 * ±309,65	202,86 * ±183,37	523,57 * ±400,4
Nbre effets secondaires (%)	7 (2 1,2)	13 (7 6,4) *		5 (7 1,4) *

*** : p< 0,05 = Différence significative
moyenne ± écart-type**

Tableau n° XXIV : Dans la population féminine II. : comparaison entre le groupe maintien MTX et le groupe arrêt MTX ou le groupe arrêt pour E II ou le groupe arrêt pour échec

Variables nbre	maintien MTX 33	Arrêt MTX 17	Arrêt pour E II 7	Arrêt pour echec 7
Raideur matinale	127,74 ±79,64	115,62 ±69,78	88,33 ±47,92	154,28 * ±82,02
Indice de RITCHIE	16,32±7,07	18,5±12,35	13,43±11,46	25,66±14,09 *
Nbre articulations douloureuses	9,85±5,05	10,13±5,83	11±7,74	11,33±±4,72
V.S.	51,64±29,94	49,76±27,73	24,14±23,47	61,14±19,08
H B	32 12±1,71	16 11,81±1,93	7 12,76±1,64	6 10,7±2,24
VGM	28 84,55±4,68	14 82±7,50	5 87,62±4,43	6 78,98±9,3
Plaquettes	362,6 ±123,33	376,75 ±110,24	319,28 ±73,68	454,83 ±125,74
Leucocytes	7328 ±2053	7786 ±2448,57	8327,14 ±2368,01	7540 ±3207,49
Urée	29 6,57±1,72	8 6,6±1,88	4 7,4±2,19	4 5,35±1,06
Créatinine	29 77,68±12,14	8 89,73±29,54	4 94,75±37,18	4 67±8,84
G G T	17 22,44±10,76	8 52,75±47,13 *	3 21±5,66	4 82,5±52,82 *
Albumine	37,90±4,05	34,33±4,31	31,9±2,15 *	36,62±6,16
G globuline	10,48±3,13	11,11±3,87	9,18±0,95	11,22±3,06

moyenne ± écart-type

*** P < 0,05 : Différence significative**

Italique : nbre de variables disponibles

c) Comparaison des variables initiales entre le groupe bons répondeurs et le groupe arrêt ou le groupe échec :

Nous observons une différence significative pour :

- le stade radiologique III et IV dans le groupe échec,
- l'index de Ritchie dans le groupe échec,
- le taux des transaminases (TGP) dans le groupe échec,
- la durée du traitement et la dose cumulée,
- la survenue d'effets secondaires.

Toutes les caractéristiques sont regroupées sur les tableaux n°XXV et XXVI

Tableau n° XXV : Comparaison des variables entre le groupe bons répondeurs et le groupe arrêt MTX ou le groupe arrêt pour échec .I.

variables	groupe bons répondeurs mtx (30)	groupe arrêt mtx (22)	groupe échec mtx (7)
Sexe F / H	2 6 / 4	1 7 / 5	7 / 0
Age	63,07±8,08	64,73±12,55	64,86±10,32
Age début P.R.	50,97±12,97	52,59±12,45	51,86±10,32
Durée P.R.	10,18±9,59	10±7,12	10,43±10,21
Nbre ttt de fond antérieur	3,03±1,71	3,63±2,19	4,14±2,85
Séropositivité rhumatoïde nbre / %	24 / 88	18 / 82	6 / 85
F A N nbre	6	2	0
Nbre effets secondaires nbre / %	5 / 18,5	17 / 77 *	5 / 71 *
Stade fonctionnel			
I - II %	82	68	72
III %	18	32	28
Stade radiologique			
I - II %	41	27	14
III - IV %	59	73	86 *
Durée du ttt mois	28,47±17,33	11,41±8,68 *	15,14±10,3 *
Dose moyenne cumulée mg	947,15±590,32	387,95±314,95 *	523,57±400,40 *

moyenne ± écart-type

* : p < 0,05 = différence significative

Tableau n° XXVI : comparaison des variables entre le groupe bons répondeurs le groupe arrêt mtx ou le groupe échec mtx .II.

variables	groupe bons répondeurs (30)	groupe arrêt ttt (22)	groupe échec ttt (7)
raideur matinale mn	106,03±71,59	113,81±64,53	154,28±82,03 *
indice de Ritchie	14,81±6,39	17,71±10,92	25,66±14,09 *
V S	52,57±30,84	48,14±27,37	61,14±19,08
H B	12,03±1,65	11,76±1,81	10,7±2,24
V G M	85,02±4,27	81,94±7,51	78,98±9,33
plaquettes	363,41±129,96	415,81±149,28	454,83±125,79
leucocytes	7266,67±2028,64	7,562,63±2394,66	7540±3207,49
urée	6,67±1,8	6,59±1,89	5,35±1,06
créatinine	81,54±16,13	89,86±26,13	67±8,44
T G O	16,65±7,15	18,95±9,82	26,16±13,37
T G P	17,86±10,56	22,47±16,64	31,83±25,47 *
G G T	28,82±18,90	64,30±48,47 *	82,5±52,82 *
Albumine	37,79±4,69	35,28±4,96	36,63±6,16
g globuline	10,73±3,04	11,22±3,72	11,22±3,05

moyenne ± écart-type

* : p < 0,05 significatif

Italique : nbre de variables disponibles

8 - COMPARAISON DES VARIABLES INITIALES ENTRE LE GROUPE DE PATIENTS N'AYANT PAS PRESENTE D'INTOLERANCE ET POURSUIVANT LE TRAITEMENT (30) ET LE GROUPE DE PATIENTS AYANT PRESENTE UNE INTOLERANCE (25) :

Nous ne constatons aucune différence significative pour les données démographiques, cliniques ou biologiques à l'exception :

- du taux de gamma GT dans le groupe effets secondaires ($28,29 \pm 18,91$ vs $62,3 \pm 47,93$ UI/l),
- de la durée du traitement et la dose cumulée.

Les PR dans le groupe effets secondaires sont plus anciennes ($8,85 \pm 8,65$ versus $10,76 \pm 7,9$ années mais non significatif).

Les variables et leur signification statistique sont rassemblées dans le tableau n° XXVII.

**Tableau n°XXVII : Comparaison des variables
entre le groupe maintien sans E II et le groupe E II**

variables	groupe maintien mtx sans effet secondaire (30)	groupe patients avec effets toxiques (25)
sexe F / H	2 6 / 4	2 1 / 4
age	62,53±8,09	63,32±11,52
age début P.R.	51,77±12,92	50,12±12,03
durée P.R. annee	8,85±8,65	10,76±7,9
nbre de ttt de fond (moyenne)	2,9±1,68	3,4±1,8
durée moyenne ttt mois	26,66±17,32	17,72±17,24 *
dose cumulée moyenne mg	954,46±558,03	577,1±619,26 *
raideur matinale mn	106,61±71,45	120±71,98
Index de Ritchie	15,36±6,92	17,08±10,41
V S 1 ere heure mn	56,5±31,82	48,56±30,13
HB	12,05±1,89	12,05±1,96
V G M	84,92±4,46	82,24±7,93
plaquettes	372,85±123,36	390,08±128,11
leucocytes	7553,33±2179,45	7752,17±2661,49
urée	6,84±1,78	6,46±1,84
créatinine	81,58±16,17	84,27±21,65
G G T	28,29±18,91	62,3±47,93 *
Albumine	38±4,85	37,28±4,97

* = p< 0,05

≠ différence significative
moyenne ± écart-type

CONCLUSION :

L'analyse statistique standard par comparaison des moyennes pour les variables quantitatives et comparaison de leur distribution pour les variables qualitatives nous permet de retenir les résultats suivants :

- Pour la population globale ; la moyenne des variables suivantes est significativement plus élevée :

- Indice de Ritchie dans le groupe "échec".
- Fréquence des effets secondaires dans le groupe "arrêt du MTX" et dans le groupe "échec".
- Taux des gamma GT dans le groupe "arrêt du MTX".

IL existe aussi une corrélation significative entre l'emploi des doses orales fractionnées et la survenue d'une intolérance.

- Pour la population féminine: l'âge est significativement différent entre le groupe "maintien du MTX" et le groupe "arrêt pour effets secondaires", l'âge initial étant plus important chez le groupe "arrêt pour effets secondaires".

La moyenne du taux de gamma GT est significativement plus élevée dans le groupe "arrêt du MTX" et le groupe "échec".

L'albuminémie est significativement plus basse dans le groupe "arrêt pour effets secondaires".

- L'analyse statistique entre le groupe "bons répondeurs" et les groupes "arrêt du MTX" et "échec" permet d'établir les résultats suivant :

• Un stade radiologique et un taux des TGP significativement plus bas dans le groupe "bons répondeurs" par rapport au groupe "échec".

• Un taux de gamma GT significativement plus bas dans le groupe "bons répondeurs" par rapport au groupe "arrêt du MTX".

- L'analyse par comparaison des moyennes des variables qualitatives et quantitatives montre un taux de gamma GT significativement plus élevé dans le groupe "effets secondaires".

DISCUSSION

EFFICACITE ET TOLERANCE DU MTX

FACTEURS PRONOSTIQUES
DE LA REPONSE AU MTX

A - EFFICACITE ET TOLERANCE DU MTX :

EFFICACITE DU MTX :

Notre étude rétrospective portant sur 60 patients, souffrant de PR sévère et traités par le MTX sur une période thérapeutique moyenne de 21 mois, confirme la bonne efficacité de cet agent anti-rhumatismal, observée dans les séries de la littérature par l'analyse du taux de maintien thérapeutique.

63 % des patients continuent à prendre le MTX au moment de l'analyse de l'étude. Ce pourcentage est comparable à ceux obtenus lors d'études rétrospectives récentes (28, 52) respectivement 65 % et 71,25 %.

Notre résultat s'avère différent de celui observé dans 3 séries rétrospectives (3, 35, 77) dans lesquelles 48 % des patients poursuivaient leur traitement. Cela s'explique probablement par un recul différent dans notre étude.

Notre analyse du taux de maintien thérapeutique du MTX est comparable aux autres études rétrospectives et prospective (3, 28, 35, 49, 52, 101) (tableau n° XXVIII). ALARCON (3), dans un travail rétrospectif portant sur 152 patients, notait une probabilité de patients poursuivant le traitement de 72 % à un an ; de 65 % à deux ans ; de 55 % à trois ans et de 50 % à cinq ans. une étude récente prospective sur 191 patients (101) rapportait un taux de maintien à un an de 73 % ; à deux ans de 65 % ; à trois ans de 61 % et de 46 % à cinq ans. PINCUS (95) signale dans une étude multicentrique des taux de maintien très satisfaisants : 80 %, 72 %, 66 % et 63 % respectivement à un an, deux ans, trois ans et cinq ans.

Malgré l'existence de différence entre les populations étudiées, les méthodes et les doses de l'administration du MTX, la variété des périodes de suivi et le type propre de chaque étude, l'ensemble des résultats confirme l'utilité du MTX dans le traitement de la PR.

L'analyse du taux de maintien thérapeutique du MTX permet une comparaison entre le MTX et les autres traitements de fond suggérant une meilleure réponse thérapeutique des patients traités par MTX à long terme.

Bien qu'il ne soit pas certain que le MTX soit plus efficace que les autres

traitements de fond sur une courte période (86, 88)), le MTX semble supérieur aux autres thérapeutiques si l'on s'attache à analyser le taux de maintien (80), c'est-à-dire probablement le meilleur marqueur de l'acceptabilité d'un traitement de fond (13).

Pour les autres thérapeutiques, ce taux de maintien thérapeutique est souvent décevant : à 48 mois, seulement 20 % dans les PR sous salazopyrine et sous D-Pénicillamine et 8 % sous sels d'or continuent le traitement (28).

Nous avons noté un taux faible de rémission complète selon les critères de PINALS (94) de 8,3 %. Le taux de rémission complète varie selon les séries de 6,3 % (101), 7 % (66), 8 % (52) et 16 % (116). Le MTX est donc capable de suspendre l'activité de la PR sans induire de rémission complète et durable.

Dans notre série, 2 patients sont en rémission après 3 ans de traitement et les 3 autres après une année. Aucune interruption du traitement n'a été décidée en l'absence d'intolérance.

Malgré une amélioration clinique notable, nous n'avons pas constaté de modifications radiologiques chez nos patients. Ceci corrobore les résultats observés dans les séries de la littérature (29, 68, 101, 132), mais il faut reconnaître un stade radiologique avancé chez plus de la moitié de nos patients (55 % ont un stade III et IV).

Nous n'avons pas noté une action du MTX sur les manifestations systémiques. C'est une notion sujette à des controverses, suggérée par certains auteurs (34, 118), elle est le plus souvent infirmée (32, 101, 105). Nous rapportons un cas de péricardite rhumatoïde sévère, apparue sous traitement, responsable de l'arrêt du MTX en dépit d'une amélioration clinique de la PR.

7 patients (11,6 %) ont dû arrêter leur traitement en raison d'une inefficacité. Le pourcentage d'échec thérapeutique varie selon les études rétrospectives de 3,7 à 16 % (3, 28, 35, 52, 77) et de 2,4 à 13,2 % dans les séries ouvertes (49, 66, 116, 127, 133).

Cette observation clinique peut être due à un phénomène de résistance au MTX (63) dont le mécanisme, connu en cancérologie n'est pas démontré dans la PR.

La survenue d'une intolérance chez 5 patients est responsable d'une réduction des posologies et de l'utilisation de doses moyennes hebdomadaires, de $8,21 \pm 1,88$ mg, à l'origine d'une insuffisance thérapeutique.

Comme SANY et coll. (111), nous constatons une réduction de la corticothérapie confirmant l'effet d'épargne en stéroïde du MTX.

La réduction de la corticothérapie est encore observée à long terme. WEINBLATT (133) observe une réduction nette : de $7,1 \pm 0,8$ mg par jour au début de l'étude, la posologie à 84 mois est de $2,7 \pm 0,9$ mg. Un résultat identique est obtenu également dans une autre étude ouverte récente après 90 mois de traitement (68).

Tableau n° XXVIII : Taux de maintien thérapeutique du MTX observé dans les séries de la littérature et dans notre étude

Années %	1	2	3	4	5	6	7
ALARCON 1989	72		55,5		50	49	36
FELHAUER 1983		48					
HILLIQUIN 1991	77	55	42	32			
DOUGADOS 1991	79	61					
HANRAHAN 1984	77	68	65				
SANY 1991	73	65	61		46		
PINCUS 1990	80	72	66	63	57		
Etude personnelle 1992	76	61	53				

TOLERANCE DU MTX :

La survenue d'un événement toxique au cours du traitement de la PR par le MTX est certainement le facteur limitant majeur de la réponse thérapeutique (43). Dans notre étude, 25 patients (41,6 %) ont souffert d'une intolérance induite par le MTX, responsable de la moitié des interruptions définitives. La différence significative pour la durée du traitement et la dose cumulée entre le groupe de patients sans effet secondaire et le groupe effets secondaires confirme cette notion. La fréquence des effets toxiques est variable.

Aussi, les études rétrospectives ont un intérêt dans l'estimation du pourcentage d'intolérance sévère mais sous-estiment les manifestations mineures. Une toxicité est observée chez 40 % de nos patients. C'est un taux modéré probablement corrélé à l'utilisation d'une dose moyenne hebdomadaire de $8,61 \pm 1,33$ mg. En effet, la survenue d'une intolérance est dépendante de la dose (42, 139). Pour WILKE (138), une dose moyenne inférieure à 12,5 mg réduirait la fréquence des effets secondaires.

Le délai d'apparition de ces incidents est précoce, entre 6 et 12 mois dans notre série, similaire aux autres séries (35, 49, 63). HILLIQUIN (52) signale le développement d'une intolérance plus tardive dans 40 % des cas.

Quel que soit le traitement de fond, 20 % des malades restent sous traitement actif à 5 ans mais 90 % des malades ont cessé du fait des effets secondaires (18). Les études à long terme sur le MTX à faible dose montrent que les effets indésirables surviennent avec une fréquence identique sans motiver néanmoins une augmentation des interruptions thérapeutiques (68, 109, 133).

Le nombre d'arrêt pour intolérance varie dans la littérature de 4,8 à 18 % dans les études prospectives et 11,25 à 31 % dans les études rétrospectives. Nous avons observé 18,3 % des patients ayant arrêté le MTX en raison d'une toxicité. Il s'agit d'un pourcentage intermédiaire qui demeure élevé. Il faut cependant tenir compte de notre population relativement âgée ($62,97 \pm 10,73$ ans), de PR anciennes ($9,93 \pm 8,16$ ans) et du nombre de traitements de fond précédemment utilisés qui deviennent autant de facteurs responsables d'une "fragilité" de l'organisme.

Le MTX à faible dose semble bien toléré dans la PR. Nos courbes de survie selon les seuls motifs d'arrêt pour effets secondaires sont supérieures aux courbes des autres traitements de fond classiques (27).

Par ailleurs, dans notre série, le choix de certains arrêts définitifs pour une intolérance auraient peut-être pu être évités lorsque le MTX semblait efficace. Ainsi, la décision d'une interruption temporaire aurait permis une réintroduction du traitement. Sans doute une meilleure connaissance du maniement de la drogue permet d'éviter des arrêts intempestifs devant des désordres biologiques mineurs telle qu'une élévation des enzymes hépatiques inférieures à 3 fois la normale ou devant des signes d'intolérance digestive (52).

Un seul accident grave est observé dans notre série. Il s'agit d'une pneumopathie interstitielle sévère dite "d'hypersensibilité". Son évolution a été favorable à l'arrêt du traitement. Dans la littérature, cette toxicité pulmonaire peut engager le pronostic vital et des décès ont été rapportés (78).

L'hépatotoxicité demeure la grande préoccupation à long terme (59, 67, 132). Certes, aucun cas de cirrhose n'a encore été publié mais un effet retardé est toujours à craindre. Il est donc licite de poursuivre les études histologiques.

Contrairement à HILLIQUIN (52), nous n'avons pas été confrontés à des complications infectieuses majeures. Un patient, aux antécédents de bronchopneumopathie chronique, a souffert de bronchites aiguës mais n'a pas été exploré.

Aucun incident grave hématologique n'a été constaté dans notre étude. Nous rapportons un cas d'éosinophilie isolée, sans autre manifestation d'hypersensibilité. L'imputabilité du MTX est probable en raison du phénomène dose-dépendant bien qu'une éosinophilie puisse être observée dans l'évolution d'une PR (23). Une éosinophilie est plus fréquemment rencontrée dans les traitements par sels d'or ou D-Pénicillamine.

La multiplicité des incidents susceptibles d'émailler le cours du traitement par le MTX en rhumatologie, doit inciter à la vigilance, mais ne doit pas faire perdre de vue que les effets secondaires sont le plus souvent rares ou peu graves comparés aux bénéfices potentiels du traitement.

B - FACTEURS PRONOSTIQUES DE LA REPONSE AU MTX :

De nombreux auteurs ont tenté de déterminer des indices prédictifs associés à la réponse au MTX. Leurs résultats, rappelés dans le chapitre facteurs prédictifs du MTX, se sont montrés souvent décevants et contradictoires.

Dans notre travail, nous n'avons pas pu dégager également d'indice pronostique permettant d'identifier un profil démographique, clinique ou biologique spécifique des patients susceptibles de répondre à ce produit. Cependant, il semble exister certaines données discriminantes dans notre étude qui ont déjà été décrites dans la littérature.

Pour ALARCON (3), la sévérité de la PR revêt une signification péjorative sur le taux de maintien thérapeutique. Cette prédisposition est retrouvée dans notre étude. En effet, les patients ayant arrêté le traitement pour une inefficacité thérapeutique souffraient de PR sévères avant l'administration du MTX. Ce résultat est suggéré par la différence significative pour les deux critères initiaux : index de Ritchie et le stade radiologique de Steinbrocker. L'interprétation de ces données doit être réservée en raison du manque d'objectivité du premier critère, biais inévitable, et du faible effectif de notre population.

Contrairement à TISHLER (119), nous ne retrouvons pas une influence de la sérologie rhumatoïde sur la réponse au MTX. Cette observation (119) s'explique probablement par le fait que les PR séronégatives soient souvent plus récentes et moins délabrantes.

Pas plus que d'autres observateurs, nous n'avons pas observé d'intolérance croisée entre les traitements antérieurs et le MTX.

Le facteur le plus discriminant semble être la survenue d'événements toxiques au cours de l'évolution thérapeutique (3, 35, 85). Nous le constatons de manière significative lors de nos analyses comparatives. La différence significative pour la durée de traitement et la dose totale entre le groupe indemne de toute toxicité et celui avec effets secondaires confirme cette hypothèse.

Nous avons recherché des indices pronostiques d'une intolérance, objectif de plusieurs publications antérieures (3, 35, in 43, 47, 49, 67, 77, 85, 89, 119, 130).

Pour certains (22, 35, 47, 49), l'âge des patients et l'ancienneté de la PR favoriseraient le développement d'accidents thérapeutiques. DAHL (22), dans un article sur l'indication des traitements de fond chez les sujets âgés, traités par MTX, a montré que 46 % des patients âgés de plus de 65 ans avaient présenté des effets secondaires contre 29 % chez les patients âgés de moins de 65 ans. Cependant, l'auteur signale un taux de réponse du MTX comparable (59,4 % versus 51 %). Ce dernier point corrobore l'étude de CURRAN et coll. (21) suggérant que les sujets âgés n'étaient pas une contre-indication à l'utilisation du MTX. L'absence d'insuffisance rénale et des posologies adaptées (< 10 mg / semaine) permettent ainsi une bonne réponse thérapeutique dans cette population particulière. Dans notre analyse séparée de la population féminine, nous constatons aussi un âge plus important dans le groupe "arrêt pour toxicité" (71 ans ; $P < 0,05$) ainsi qu'une durée de la PR plus longue (11 ans mais non significative).

Au plan biologique, nous n'avons pas pu déterminer de facteur pronostique spécifique d'une intolérance induite par le MTX.

Le travail de WEINBLATT (130) suggère l'existence d'une corrélation entre la toxicité hématologique et le volume globulaire moyen (VGM) érythrocytaire. La probabilité de cette toxicité s'avère significativement plus élevée ($P < 0,05$) pour un $VGM > 100 \mu^3$. Par ailleurs, un déficit en folates pouvait être mis en évidence chez les 6 patients ayant eu un accident hématologique. Une élévation prolongée du VGM pourrait ainsi constituer un facteur prédictif de la toxicité hématologique.

Une étude contrôlée contre placebo en double aveugle avec supplémentation en acide folique (89) signale la valeur prédictive d'une toxicité des taux faibles en acide folique plasmatique et intra-érythrocytaire.

Ces résultats n'ont pas pu être confirmés dans notre analyse. Cela provient probablement d'un biais méthodologique. En effet, les VGM analysés ont été recueillis avant la prescription du MTX et incomplètement pendant l'évolution thérapeutique. Nous avons néanmoins observé, dans le cas de pneumopathie d'hypersensibilité, une élévation progressive du VGM précédant l'incident pulmonaire. Une macrocytose peut

donc apparaître plusieurs mois avant le développement d'une toxicité (130).

Il est rapporté dans la littérature une corrélation entre le taux d'albumine et le développement d'effets secondaires chez les patients traités par le MTX (84, 93). Le développement d'une hypoalbuminémie au cours du traitement par le MTX serait le meilleur indicateur de la constitution d'une altération hépatique mais sa fréquence au cours de la PR en rend son interprétation délicate. LEONARD (77), dans une étude portant sur 163 PR suivies sur une période de 8 années, a constaté une baisse du taux d'albumine chez 84 patients. Pour 32 malades, le taux s'est normalisé et est resté bas chez 52 malades pendant la durée du traitement. Pour les 56 patients ayant un taux normal, 9 ont eu un taux à la limite inférieure de la normale.

Nous avons retrouvé une baisse du taux d'albumine initial chez les malades du groupe arrêt pour effets secondaires dans la population féminine ($P < 0,05$).

Le taux initial des gamma glutamyl transpeptidases (gamma GT) est significativement plus élevé ($P < 0,05$) dans le groupe des patients avec effets secondaires, dans le groupe arrêt du MTX et dans le groupe arrêt pour inefficacité dans la population féminine. Le faible nombre de données recueillies avant la mise en route du traitement rend ce résultat d'une interprétation réservée. Les gamma GT sont considérées comme un moyen biologique de surveillance des fonctions hépatiques mais ne doit pas être ni un élément pronostique ni une indication d'interruption du traitement. Ce résultat a été aussi rapporté dans une étude rétrospective (35).

Les modalités d'administration du MTX peuvent-elles engager le risque d'un développement d'une toxicité dès le début du traitement ? Une dose initiale hebdomadaire supérieure ou égales à 15 mg serait corrélée avec la survenue d'une éventuelle intolérance (49).

Nous n'avons pas observé de différence significative pour la dose initiale entre le groupe maintien du MTX et le groupe arrêt.

Les voies d'administration ne semblent pas être responsables d'effets toxiques (42). Aucune différence significative n'a été démontrée pour les voies intra-musculaires ou per os dans notre analyse.

Nous avons, par contre, constaté une corrélation significative ($P < 0,05$) entre l'utilisation des doses orales fractionnées et la survenue d'une intolérance : d'ailleurs, l'unique effet toxique majeur est apparu chez une patiente traitée selon ce protocole. Ce mode d'administration au cours de la PR n'a aucune base théorique, contrairement au psoriasis où la cellule cible est connue.

Des publications ont démontré que le risque toxique serait plus en rapport avec la durée d'exposition à une concentration plasmatique élevée qu'à l'intensité du pic plasmatique (63, 137, 142).

COMMENTAIRES

A - METHODOLOGIE

Ce travail a eu pour objet de dégager des facteurs pronostiques de la réponse au MTX parmi toutes les données susceptibles d'être recueillies à l'installation du traitement.

Pour notre population, si nous avons pu dégager certains paramètres significativement différents chez les patients poursuivant les traitement et interrompant le MTX, le manque de spécificité de nos résultats en rend l'interprétation délicate. Quelles sont les causes de cette discrimination insuffisante et quels seraient les moyens pour y remédier ?

La grande hétérogénéité de la population joue sans doute un rôle dans cette difficulté d'interprétation. L'ancienneté de la PR est aussi une explication à ces résultats. Il existe probablement une interférence des facteurs pronostiques de la PR sur ceux de la réponse au traitement (60), responsable peut-être des difficultés rencontrées dans la détermination de tels facteurs, en particulier dans les périodes d'évolution tardive de la maladie.

Le caractère rétrospectif de notre étude est certainement un biais méthodologique initial, en particulier responsable d'un recueil de données insuffisantes.

Le faible effectif de la population et la répartition pragmatique de nos patients entre les groupes maintien et arrêt peuvent être également discutés. Nous avons déjà fait part de nos réserves concernant notre évaluation de la réponse au traitement par l'appréciation de l'utilité du MTX, reflet combinant l'efficacité et la tolérance. Cependant, nous avons aussi souligné l'imperfection des index composés.

Par ailleurs, il manque dans notre étude une population contrôle.

Nous pouvons envisager certains "remèdes" afin d'améliorer la fiabilité de ces résultats :

- Il faut conduire des études séparées de PR par une sélection des patients selon la présence ou l'absence de facteur rhumatoïde étant considérée sur l'ensemble de la période évolutive choisie.

- Il faut constituer des groupes en fonction de l'ancienneté de la PR au début de l'étude et particulièrement des groupes de PR récentes. L'intérêt des études, portant sur des PR précoces, serait une meilleure évaluation de l'action du MTX sur les lésions radiologiques qui demeurent l'un des critères objectifs dont nous disposons pour juger de l'évolutivité de la PR sur une longue période. En effet, les autres paramètres sont susceptibles de varier rapidement au cours de la maladie et donc de refléter de façon peu fidèle la réponse au traitement sur une période prolongée. Une autre possibilité serait de considérer les données que nous avons analysées, non plus ponctuellement à l'installation du MTX mais d'en suivre les variations au cours des premiers mois de traitement.

Afin d'accroître une discrimination, nous pouvons introduire de nouveaux paramètres d'ordre génétique, comme les phénotypes HLA, ou d'ordre immunologique et enfin d'ordre pharmacologique avec l'étude de la cinétique de l'agent thérapeutique.

Enfin, il faut noter l'impossibilité pour tout modèle statistique de rendre compte complètement de la complexité d'une maladie comme la PR dans l'état actuel de nos connaissances (60) malgré les progrès importants réalisés.

B - PLACE DU MTX A FAIBLE DOSE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE ACTUELLE

Quelle que soit la stratégie adoptée, il faut bien admettre que l'histoire naturelle de la PR est peu ou pas influencée par nos thérapeutiques. Ainsi une réévaluation du traitement de la PR se justifie (57).

Bien qu'il n'y ait aucune divergence dans les publications récentes sur l'efficacité du MTX, il existe néanmoins de nombreuses controverses concernant la place de cet antimétabolite dans l'arsenal des médicaments disponibles de la PR (51, 143).

L'absence de pouvoir oncogène démontré le distingue nettement des traitements immunosuppresseurs comme le cyclophosphamide ou l'azathioprine (62) et autorise donc une utilisation plus large.

Réservé dans les années 80 aux PR sévères, résistantes aux autres traitements de fond, une activité anti-rhumatismale plus rapide, une bonne tolérance à court et moyen terme et enfin un taux de maintien thérapeutique supérieur aux autres substances auxiliaires sont autant d'arguments pour considérer le MTX comme un médicament de choix après les AINS (143).

Son efficacité à court terme, certes, est au moins équivalente à celle des sels d'or injectables ou de la D-Pénicillamine mais il est démontré une tolérance parfois plus satisfaisante.

Les rhumatologues continuent donc à débattre sur le moment approprié du début du traitement par le MTX et la question d'une utilisation précoce au cours de la PR reste posée.

La détermination de facteurs pronostiques de la PR, qui ont fait l'objet de plusieurs publications, pourrait plaider en faveur d'une attaque très précoce de la maladie. La réponse au traitement n'a pas cependant été envisagée parmi les facteurs étudiés. Pourtant, la réponse thérapeutique est un élément pronostique de l'évolution d'une PR et le délai d'installation du traitement est certainement associé à cette réponse (60). Ce délai est d'ailleurs influencé par la gravité de la PR.

Il est aussi rapporté dans la littérature que le pronostic articulaire de la PR, et en conséquence la capacité fonctionnelle, se joue dans les premières années de l'évolution (6, 41, 125, 145). En effet, au début clinique de la PR, il ne s'agit que d'une synovite exsudative sans signes locaux importants de réactions immunes (57). Cette phase est considérée comme le stade de réversibilité totale des lésions synoviales sans séquelles, observée spontanément ou sous l'influence des traitements généraux ou locaux. Mais cette régression ne survient plus ou très rarement lors du pannus synovial, responsable des lésions radiologiques.

Le problème important, auquel sont confrontés les rhumatologues avant de traiter énergiquement une PR, réside dans la fixation avec certitude du moment où le diagnostic de la PR est hautement probable. Ceci est généralement difficile. Une analyse des polyarthrites très proche de la PR montre après un délai d'une année que certaines ont guéri sans qu'un diagnostic ait pu être posé. Les moyens complémentaires ne sont que d'un faible secours dans cette approche. On fait donc courir aux malades, un risque thérapeutique inutile d'autant plus fâcheux que le traitement doit souvent être prolongé (57).

L'introduction précoce du MTX à faible dose dans le traitement de la PR, suggéré par certains auteurs en raison de résultats encourageants, soulève néanmoins des interrogations justifiant quelques réserves quant à son utilisation précoce.

Il ne paraît pas influencer l'évolution osseuse et ne semble pas avoir une action sur les manifestations systémiques. Le profil complet de la toxicité n'est pas complètement défini, en particulier les accidents hépatiques à long terme. Le MTX peut être à l'origine de complications potentiellement mortelles au premier rang desquelles les pneumopathies d'hypersensibilité.

Cependant, loin d'être l'arme absolue, le MTX émerge de façon indiscutable dans l'arsenal thérapeutique de la PR. Des études prospectives sur l'utilisation de ce produit au cours des phases initiales de la maladie seront nécessaires ainsi que sur la pratique des combinaisons thérapeutiques agissant sur différentes cibles (Step-Down-Bridge) (143).

Enfin, il reste à poursuivre les travaux sur le mécanisme d'action du MTX à faible dose, au cours de la PR, dans le but d'améliorer l'efficacité et réduire la toxicité.

CONCLUSION

Le méthotrexate est largement utilisé depuis 1980 dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Son efficacité et un rapport bénéfice-risque avantageux autorisent son emploi dans cette indication. Il apparaît ainsi comme un excellent choix thérapeutique pour de nombreux auteurs, suggérant également son introduction dès le stade initial de la maladie.

Il existe cependant quelques incertitudes :

- a-t-il une réelle influence sur les lésions ostéoarticulaires ?
- son mécanisme d'action dans les maladies rhumatologiques inflammatoires demeure méconnu.
- une hépatotoxicité iatrogène grave au cours de la PR est-elle toujours à craindre ?
- le risque oncogène est-il définitivement écarté ?

Notre étude rétrospective, reprenant 60 observations de PR traitées par le MTX entre 1985 et 1991, confirme l'efficacité et la bonne tolérance de ce médicament.

Témoin de ces résultats, un taux de maintien thérapeutique à 3 ans de 53 %, comparable aux autres séries publiées, permet à nouveau de classer le MTX parmi les traitements les plus efficaces de la PR.

Parmi nos patients, nous avons noté l'apparition d'une péricardite et de nodules rhumatoïdes dans deux cas.

Enfin, la pneumopathie d'hypersensibilité reste l'effet toxique le plus sévère et le plus redouté. Nous en avons observé un cas.

Une meilleure prise en charge thérapeutique de cette maladie évolutive pourrait bénéficier de la mise en évidence de facteurs prédictifs de la réponse au MTX. Les données de la littérature sur ce sujet sont rares et souvent discordantes.

Nous avons tenter de rechercher d'éventuels facteurs pronostiques de la réponse à ce produit.

La réponse au traitement a été évaluée dans notre population en fonction du maintien ou de l'arrêt du MTX. Cette appréciation pragmatique a permis de définir, au

moment de l'analyse de l'étude, deux groupes :

- l'un constitué des patients poursuivant le traitement avec un recul supérieur à 8 mois.

- l'autre comprenant les patients ayant arrêté le MTX, subdivisé selon les motifs : inefficacité ou effets secondaires.

L'analyse statistique comparative des diverses variables initiales entre ces populations ne nous permet pas de dégager des facteurs pronostiques spécifiques de la réponse au MTX.

Cependant, la sévérité de la PR, le taux des gamma GT (GGT) et la survenue d'une intolérance iatrogène semblent influencer défavorablement la réponse thérapeutique.

Un âge supérieur à 70 ans, l'élévation du taux des gamma GT et la baisse du taux d'albumine sérique seraient des éléments péjoratifs du développement d'une intolérance, considérée comme le facteur limitatif majeur de la prescription de ce médicament.

Ainsi, en tenant compte des données de la littérature et nos résultats, le VGM, le dosage des folates et le taux d'albumine recueillis avant et en cours de traitement seraient des indices prédictifs d'une toxicité et par voie de conséquence d'un échec potentiel. Ces résultats incitent donc à leur surveillance attentive et rapprochée.

Le taux initial des GGT ne nous semble pas représenter un intérêt prédictif bien qu'il soit retrouvé élevé dans le groupe "mauvais répondeurs".

Ce critère biologique reste un moyen de surveillance des fonctions hépatiques au même titre que les transaminases.

Ce travail nous semble suggérer d'autres études :

- apprécier la valeur prédictive de nos résultats au cours d'études prospectives.

- rechercher d'autres indices pronostiques plus discriminants en utilisant des données génétiques ou immunologiques.

- identifier les marqueurs précoces du diagnostic de la PR permettant alors une meilleure étude d'une intervention thérapeutique dès le stade initial de la maladie.

BIBLIOGRAPHIE

1 - ALARCON G.S., BILLINGSLEY L.M., CLEGG D.O., HARDON J.C., KLIPPEL J., LUGGEN M.E., POLISSON R.P., SINGER J.Z., SZYDLO L., WILLKENS R.F., ACTON R.T., BARGER B.O., DAHL S.L., KOOPMAN W.J.

Lack of association between HLA-DR2 and clinical response to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis.

Arthritis Rheum., 1987, 30 : 218-220.

2 - ALARCON G.S., GUYTON J.M., ACTON R.T., BARGER B.O., KOOPMAN W.J.

Toxicity to methotrexate in rheumatoid arthritis : clinical and HLA studies (Abstract).

Arthritis Rheum., 1985, 25 : S36.

3 - ALARCON G.S., TRACY J.C., BLACKBORN W.D.

Methotrexate in rheumatoid arthritis.

Arthritis Rheum., 1989, 32 : 671-676.

4 - ALEXANDRE C., CHAFFANJON C., TAVAN P., THOMAS T., PALLOT-PRADES B., PRALLET B., RIFFAT G.

Aplasia médullaire dans une polyarthrite rhumatoïde traitée par le méthotrexate à faible dose.

Rev. du Rhum., 1990, 57 : 233-240.

5 - ALLEN S., GROFF G.

Treatment of Felty's syndrome with low-dose oral methotrexate.

Arthritis Rheum., 1986, 29 : 902-905.

6 - AMOS R.S., CONSTABLE T.J., CROCKSON R.A., CROCKSON A.P., MCCONKEY B.

Rheumatoid arthritis : relation of serum C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rates to radiographic changes.

Br. Med. J., 1977, 1 : 195-197.

7 - ANDERSEN P.A., WEST S.G., O'DELL J.R., VIA C., CLAYPOUL R.G., KOTZIN B.L.

Weekly pulse methotrexate in rheumatoid arthritis : clinical and immunological effects in a randomized double blind study.

Ann. Inter. Med., 1985, 103 : 489-496.

8 - APONTE J., PETRELLI M.

Histopathologic findings in the liver of rheumatoid arthritis patients treated with long-term bolus methotrexate.

Arthritis Rheum., 1988, 31 : 1457-1464.

9 - APONTE J., PETRELLI M., DAWSON N.

Liver enzymes levels in arthritis patients treated with long-term bolus methotrexate.

Arthritis Rheum., 1992, 35 : 126-127.

10 - ARNETT F.C., EDWORTHY S.M., BLOCH D.A., MCSHANE D.J., FRIES J.F., COOPER N.S., HEALEY L.A., KAPLAN S.R., LIANG M.H., LUTHRA H.S., MEDSGER T.A., MITCHELL D., NEUSTADT D.H., PINALS R.S., SCHALLER J.G., SHARP J.T., WILDER R.L., HUNDER G.G.

The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis.

Arthritis Rheum., 1983, 31 : 315-323.

11 - ARNOLD M.H., O'CALLAGHAN J., MCCREDIE M., BELLER E.M., KELLY D.E., BROOKS P.M.

Comparative controlled trial of low-dose weekly methotrexate versus azathioprine in rheumatoid arthritis : 3-year prospective study.

Br. J. Rheumatol., 1990, 29 : 120-125.

12 - BEGAUD B., EUREUX J.C., JOUGLARD J., LAGIER G.

Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments.

Thérapie, 1985, 40 : 111-118.

13 - BERTIN PH., BERNARD J.C., NEGRIER I., BONNET CH., ARNAUD M., TREVES R., NETTER P.

Le méthotrexate en rhumatologie.

A paraître dans Concours Médical, 1992.

14 - BERTIN PH., TREVES R.

Association méthotrexate-antiinflammatoire non stéroïdien au cours de la polyarthrite rhumatoïde : conduite à tenir.

A paraître dans Lettre du Pharmacologue.

- 15 - BOERBOOMS A.M., JEURISSEN M.E.C., WESTGEEST A.A.A., THEUNISSE H., VAN DE PUTTE L.B.A.**
Methotrexate in refractory rheumatoid arthritis.
Clinical Rheumatology, 1988, 7 : 249-256.
- 16 - CARSON C.W., CANNON G.W., EGGER M.J., WARD J.R., CLEGG D.O.**
Pulmonary disease during the treatment of rheumatoid arthritis with low-dose pulse methotrexate.
Semin. Arthritis Rheum., 1987, 16 : 186-195.
- 17 - CHALES G., FAUCHET R., PAWLITSKY Y., GUEGUEN M., COUTARD J., DUVAL A., PITTIE PH.**
Les déterminants HLA-DR dans les rhumatismes inflammatoires chroniques.
Rev. du Rhum., 1983, 50 : 525-531.
- 18 - CHASSAGNE PH., LEVESQUE H., MEDRE N.**
Méthotrexate : pharmacologie appliquée au traitement de la polyarthrite rhumatoïde.
Thérapie, 1990, 45 : 499-504.
- 19 - CLEGG D.O., FURST D.E., TOLMAN K.G., POGUE R.**
Acute, reversible hepatic failure associated with methotrexate treatment of rheumatoid arthritis.
J. Rheumatol., 1989, 16 : 1123-1126.
- 20 - COURET M., COMBE B., REME T., SANY J.**
Production d'interleukine 2 et d'interféron-gamma dans la polyarthrite rhumatoïde au cours d'une étude longitudinale chez des patients traités par méthotrexate.
Rev. du Rhum., 1990, 57 : 641-645.
- 21 - CURRAN J.J., LANCE N.J., JAMIESON T.W.**
Long term safety and efficacy of methotrexate in the elderly rheumatoid population.
Arthritis Rheum., 1991, 34, n° 5 : 12.
- 22 - DAHL S.L., SAMUELSON C., WILLIAMS H., WAERD J.R., KARG M.**
Secondline antirheumatic drugs in elderly with rheumatoid arthritis : a post hoc analysis of three controlled trials.
Pharmacotherapy, 1990, 10 : 79-84.

23 - DELAUCHE M.C.

Eosinophilie et thrombocytose dans la polyarthrite rhumatoïde.

Actualité Rhumato., 1979, 33-36.

24 - DEL PUENTE A., KNOWLER W.C., PETTITT D.J., BENNETT PH.

The incidence of rheumatoid arthritis is predicted by rheumatoid factor titer in a longitudinal population study.

Arthritis Rheum., 1988, 31 : 1239-1244.

25 - DOOLEY M.A., PISETSKY D.S., DAWSON V.D., POLISSON R.P.

Soluble serum IL-2 receptor levels in refractory rheumatoid arthritis : trends during methotrexate therapy.

Arthritis Rheum., 1991, 34, 9 (S) : 36.

26 - DOOLITTLE G.C., SIMPSON K., LINDSLEY H.

Methotrexate-associated, early-onset pancytopenia in rheumatoid arthritis.

Arch. Intern. Med., 1989, 149 : 1430-1431.

27 - DOUGADOS M., NGUYEN M., DUCHESNE L., BENJELLOUN M., AMOR B.

Appréciation de l'utilité des traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde par l'analyse du taux de maintenance thérapeutique.

Rev. du Rhum., 1989, 56 (1) : 89-92.

28 - DOUGADOS M., SINEY H., AMOR B.

Le méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde : appréciation de son utilité par l'analyse du taux de maintenance thérapeutique.

Abstract, Journées Provinciales de la Société Française de Rhumatologie - Limoges, Juin 1990 - Livre des Résumés : 15.

29 - DROSOS A., KARANTANAS A.H., PSYCHOS D., TSAMPOULAS C., MOUTSOPOULOS H.M.

Can treatment with methotrexate influence the radiological progression of rheumatoid arthritis ?

Clinical Rheumatology, 1990, 9 : 342-345.

30 - DUNCAN I.J.S., HURST N.P.

A multiple life table analysis comparing anti-rheumatic drugs : is methotrexate the anti-rheumatic drug of first choice ?

J. Rheumatol., 1989, 28: 118-119.

31 - DUTHIE J.S.R., BROWN P.E., TRUELOVE L.H., BARAGAR F.D., LAWRENCE A.S.

Course and prognosis in rheumatoid arthritis : a further report.

Ann. Rheum. Dis., 1964, 23 : 193.

32 - DIDRY C., COMBE B., ANAYA J.M., SANY J.

Effets du méthotrexate sur les manifestations systémiques de la polyarthrite.

Rev. du Rhum., 1990 (Abstract E 10), 57: 714.

33 - ELSASSER S., DALQUIEN P., SOLER M., PERRUCHOUD A.

Methotrexate-induced pneumonitis : appearance four weeks after discontinuation of treatment.

Am. Rev. Respir. Dis., 1989, 140: 1089-1092.

34 - ESPINOZA I.R., ESPINOZA C.G., VASEY F.B., GERMAIN B.F.

Oral methotrexate therapy for chronic rheumatoid arthritis ulcerations.

J. Am. Acad. Dermatol., 1986, 15: 508-512.

35 - FEHLAUER C.S., CARSON G.W., CANNON G.W., WARD J.R., SAMUELSON C.O., WILLIAMS H. and CLEGG D.O.

Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis : 2 year retrospective follow up study.

J. Rheumatol., 1989, 16: 307-312.

36 - FEIGENBAUM S.L., MASI A.T., KAPLAN S.B.

Prognosis in rheumatoid arthritis : a longitudinal study of newly diagnosed younger adult patients.

The Am. J. Med., 1979, 66: 377-383.

37 - FELSON D.T.

The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. Results of two meta-analysis.

Arthritis Rheum., 1990, 33 (10) : 1449-1459.

38 - FITZGERALD O., HANLY J., MOLONY J., BRESNIHAN B.

Poor longterm results from low-dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis.
Arthritis Rheum., 1984, 27 : 599-600.

39 - FLEMING A., CROWN J.M., CORBETT M.

Prognostic value of early features in rheumatoid disease.

Br. Med. J., 1976, 1 : 1243-1245.

40 - FRIES J.F., SINGH G., LENERT L., FURST D.E.

Aspirin, hydroxychloroquine, and hepatic enzyme abnormalities with methotrexate in rheumatoid arthritis.

Arthritis Rheum., 1990, 33 : 1611-1619.

41 - FUCHS H.A., KAYE J.J., CALLAHAW E., NANCE E.P., PINCUS T.

Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease.

J. Rheumatol., 1989, 16 : 585-591.

42 - FURST D.E.

Rational use of disease-modifying antirheumatic drugs.

Drugs, 1990, 39 : 19-37.

43 - FURST D.E.

Methotrexate and rheumatoid arthritis.

Ann. Int. Med., 1989, 110 : 88-90.

44 - FURST D.E. et al.

Voies d'administration variées et propriétés pharmacocinétiques du méthotrexate.
Rhumathérapie, 1991, 2 : 12.

45 - FURST D.E., KOEHNKE R., BURMEISTER L.F., KOHLER J., CARGILL J.

Increasing methotrexate effect with increasing dose in the treatment of resistant rheumatoid arthritis.

J. Rheumatol., 1989, 16 : 313-320.

46 - FURST D.E., KREMER J.M.

Methotrexate in rheumatoid arthritis.

Arthritis Rheum., 1988, 31 : 305-311.

47 - GIPSEN J.G., ALARCON G.S., JOHNSON J.J., ACTON R.T., BRAGER B.O., KOOPMAN W.

Toxicity to methotrexate in rheumatoid arthritis.

J. Rheumatol., 1987, 14 : 74-79.

48 - GUBNER R., AUGUST S., GINSBURG V.

Therapeutic suppression of tissue reactivity. II : effects of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis.

Am. J. Med. Sci., 1951, 221 : 176-182.

49 - HANRAHAN P.S., SCRIVENS G.A. and RUSSELL A.S.

Prospective longterm followup of methotrexate therapy in rheumatoid arthritis : toxicity, efficacy and radiological progression.

Br. J. Rheumatol., 1989, 28 : 147-153.

50 - HARAOUI B., PELLETIER J., CLOUTIER J., FAURE M., MARTEL-PELLETIER J.

Synovial membrane histology and immunopathology in rheumatoid arthritis and osteoarthritis.

Arthritis Rheum., 1991, 2 : 153-163.

51 - HESS E.V., LUGGEN M.E.

Remodling the pyramid. A concept whose time has not yet come.

J. Rheumatol., 1989, 16 : 1175-1176.

52 - HILLIQUIN P., LAOUSSADI S., MENKES C.J.

Traitement de la polyarthrite rhumatoïde par le methotrexate.

Rev. du Rhum., 1991, 58 (6) : 419-426.

53 - HUGGES G.

Methotrexate in rheumatoid arthritis.

Ann. Rheum. Dis., 1990, 49 : 275.

54 - JACQUEMIER J.M., PAGES M. LASSOUED S.

Le méthotrexate en rhumatologie.

Ann. Med. Int., 1989, 140 : 192-196.

55 - JAFFEE B., KERR J., JOWES E., GIANNARAS J., MCGOWAN M., ACKERMAN N.

The effect of immunomodulating drugs on adjuvant-induced arthritis in lewis rats. Agents Actions, 1989, 27: 3-4 ; 344-346.

56 - JEURISSEN M.E.C., BOERBOOMS A.M., VAN DE PUTTE L.B., DOESBURG W.H., MULDER J., RASKER J.J., KRUIJSEN M., HAVERMAN J.F., VAN BEUSEKOM H., MULLER W.H., FRANSSEN M.J., DE ROOY D.R.

Methotrexate versus azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis. A forty-eight-week randomized, double-blind trial.

Arthritis Rheum., 1991, 34: 961-972.

57 - KAHN M.F.

Doit-on revoir la stratégie générale du traitement de la polyarthrite rhumatoïde ?

Rev. du Rhum., 1990, 57: 292-294.

58 - KAPLAN E.L. and MEIER P.

Non parametric estimation from incomplete observations.

American Statistical Association Journal, 1968 : 457-481.

59 - KEVAT S., AHERN M., HALL P.

Hepatotoxicity of methotrexate in rheumatic diseases.

Medical Toxicology, 1988, 3: 197-208.

60 - KRAUSE E.

Contribution à l'étude des facteurs pronostiques de la réponse du traitement de fond au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

Thèse, Oct 1985.

61 - KRAUSE E., COMBE B., MIOSSEC P., BATAILLE R., SANY J.

Efficacité et tolérance du méthotrexate au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Résultats d'une étude ouverte sur 104 patients.

Rev. du Rhum., 1989, 56 (1) : 15-21.

62 - KRAUSE E., SANY J.

Le méthotrexate dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Sem. Hôp. Paris, 1989, 65: 1665-1673.

63 - KREMER J., LEE J.K.

The safety and efficacy of the use of methotrexate in long-term therapy for rheumatoid arthritis.

Arthritis rheum., 1986, 29 : 822-831.

64 - KREMER J.M.

Methotrexate 1989 - The evolving story.

J. Rheumatol., 1989, 16 : 261-263.

65 - KREMER J.M., KAYE N., KAYE G.

Follow-up electron microscopic (EM) analysis of sequential liver biopsies from patients with rheumatoid arthritis (RA) treated with methotrexate.

Arthritis Rheum., 1991, 34, 9 (S) : 35.

66 - KREMER J.M., LEE J.K.

A long-term prospective study of the use of methotrexate in rheumatoid arthritis : update after a mean of fifty-three months.

Arthritis Rheum., 1988, 31 : 577-584.

67 - KREMER J.M., LEE R.G., TOMLAN K.G.

Liver histology in rheumatoid arthritis patients receiving long-term with baseline and sequential biopsy samples.

Arthritis Rheum., 1989, 32 : 121-127.

68 - KREMER J.M., PHELPS C.T.

Long-term prospective study of the use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Update after a mean of 90 months.

Arthritis Rheum., 1992, 35, 2, 138-145.

69 - KREMER J.M., RYNES R.I., BARTHOLOMEW L.E.

Severe flare of rheumatoid arthritis after discontinuing long-term methotrexate therapy : 2 double blind study.

Am. J. Med., 1987, 82 : 781-786.

70 - KREMER J.M., STOCKER R.P., RYNES R.I., LAWRENCE D.A.

Methotrexate therapy causes a significant decrease in soluble interleukin-2 receptors (SIL-2R) in patients with rheumatoid arthritis.

Arthritis Rheum., 1991, 34, n°5.

71 - LAMBOLEY L., MASSONNET B., TEBIB J.

Etude de la fonction respiratoire des polyarthrites rhumatoïdes (PR) traitées par méthotrexate.

Rev. Maladies Respiratoires, 1987, 4 : R108.

72 - LASSOUED S., CAULIER M., PAGES M., FOURNIE B., FOURNIE A.

Toxicité neurologique sous méthotrexate à faible dose.

Rev. Méd. Int., 1990, 11 : 184.

73 - LEEB B., DUNKY A., OGIS E., WOHANKA A., SCHENK G., GAISMAYER K., EBERL R.

Methotrexate serum-level determinations during low-dose therapy of rheumatoid and psoriatic arthritis.

Int. J. Pharmacol. Res., 1989, 3 : 209-215.

74 - LEGERTON C.W., CALLAHAN L.F., MARCUM S.B., BROOKS R.H., PINCUS T.

Shorter duration of disease is associated with a higher likelihood of response in a clinical trial in rheumatoid arthritis (RA).

Arthritis Rheum., 1991, 34, 9 (S) : 36.

75 - LEGOFF P., FAUQUERT P., GUILLERMIT M.N.

Trois cas de pneumopathie au cours du traitement de la polyarthrite rhumatoïde par le méthotrexate.

Rev. Du Rhum., 1989, 56 : 23-25.

76 - LEISEN J., BLUHM G., DUCAN H., SEGAL B., LUBETSKY M., KARDASZ S.

Oral gold in rheumatoid arthritis : disease duration and response to treatment.

Arthritis Rheum., 1991, 34, n°5 : 12.

77 - LEONARD P.A., CLEGG D.O., CARSON C.C., CANNON G.W., EGGER M.J., WARD J.R.

Low dose pulse methotrexate in rheumatoid arthritis : an 8-year experience with hepatotoxicity.

Clin. Rheumatol., 1987, 6 : 575-582.

- 78 - L'HIRONDEL J.L., PREVOST J.N., GALATEAU F., LOYAU G.**
Pneumopathie aiguë au cours du traitement d'une polyarthrite rhumatoïde sévère par méthotrexate à faibles doses en administration orale fractionnée.
Rev. du Rhum., 1989, 56 : 419-424.
- 79 - LINDSEY A., CRISWELL L.A., HENKE C.J., EPSTEIN W.**
Effect of methotrexate treatment on the course of rheumatoid arthritis.
Arthritis Rheum., 1991, 34 9 (S) : 35.
- 80 - LOCKIE L.M., SMITH D.M.**
Forty-seven years experience with gold therapy in 1,019 rheumatoid arthritis patients.
Semin Arthritis Rheum., 1985, 14 : 238-246.
- 81 - LOPEZ-MENDEZ A.**
Traitement au méthotrexate et risque de développer des complications post-opératoires chez des malades qui ont une arthroplastie.
Rhumathérapie, 1991, 2 : 14.
- 82 - LUUKKAINEN R., ISOMÄKI H., KAJANDER A.**
Prognostic value of the type of onset of rheumatoid arthritis.
Ann. Rheum. Dis., 1983, 42 : 274-275.
- 83 - MALAISE M. HAUWAERT C., DE MARNEFFE P., DEFLANDRE E., FRANCHIMONT P.**
Toxicité du méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde.
Rev. du Rhum., 1988, 55 : 167.
- 84 - MARTIN J.C., KUNTZ J.L., ASCH L.**
Traitement de la polyarthrite rhumatoïde par le méthotrexate à faibles doses. Revue de la littérature.
Sem. Hôp. Paris, 1988, 64 : 985-990.
- 85 - MCKENDRY R.JR, CYR M.**
Toxicity of methotrexate compared with azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis. A case-control study of 131 patients.
Arch. Intern. Med., 1989, 149 : 685-689.

86 - MENNINGER H., RAU R., HERBOM G., KARGER T., ELHARDT D.

One year data in a blind randomized trial of methotrexate and gold sodium thiomalate (GST) in active early rheumatoid arthritis (RA).

Arthritis Rheum., 1991, 34 9 (S) : 36.

87 - MIEHLE W., AIBLING Bad

Le traitement médicamenteux de la polyarthrite rhumatoïde : critères de décision et conceptions thérapeutiques actuels. Faut-il changer notre mode de pensée ?

Eular Bulletin, 1991, 2 : 54-58.

88 - MORASSUT P., GOLDSTEIN R., CYR M., KARSH J., MCKENDRY R.JR.

Gold sodium thiomalate compared to low dose methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. A randomized double blind 26 weeks trial.

J. Rheumatol., 1989, 16 : 302-306.

89 - MORGAN S.L., BAGGOTT J.E., ALTZ-SMITH M.

Folate status of rheumatoid arthritis patients receiving long-term, low-dose methotrexate therapy.

Arthritis Rheum., 1987, 30 : 1348-1356.

90 - MORGAN S.L., BAGGOTT J.E., WAUGHN W.H., YOUNG P.K., AUSTIN J.V., KRUMDIECK C.L. and ALARCON G.S.

The effect of folic acid supplementation on the toxicity of low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis.

Arthritis Rheum., January 1990, 33 : 9-17.

91 - NESBIT M., KRIVIT W., HEYN R., SHARP H.

Acute and chronic effects of methotrexate on hepatic, pulmonary and skeletal systems.

Cancer, 1976, 37 : 1048-1054.

92 - NESHER G., MOORE T.L., DORNER R.W.

In vitro effects of methotrexate on peripheral blood monocyte : modulation by folinic acid and S-adenosylmethionine.

Ann. Rheum. Dis., 1991, 50 : 637-641.

93 - PAULUS H.E.

FDA arthritis advisory committee meeting.

Arthritis Rheum., 1986, 29 : 1289-1290.

94 - PINALS R.S., MASI A.T., LARSEN R.A.

Diagnostic and therapeutic criteria committee : preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis.

Arthritis Rheum., 1981, 24 : 1308-1315.

95 - PINCUS T.

Nouvelles études sur les effets à long terme du méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde.

Rhumathérapie, 1991, 2 : 11.

96 - RAU R., KARGER T.

Liver biopsy findings in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis on long term treatment with methotrexate.

Arthritis Rheum., 1986, 4 : S 76.

97 - RITCHIE D.M., BOYLE J.A., MCENNES J.M.

Clinical studies with an articular index for assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis.

Q. J. Med., 1968, 37 : 393-406.

98 - RODENHUIS S., KREMER J.M., BERTINO J.R.

Increase of dihydrofolate reductase in peripheral blood lymphocytes of rheumatoid arthritis patients treated with low-dose oral methotrexate.

Arthritis Rheum., 1987, 30 : 369-374.

99 - ROPES M.W.

Diagnostic criteria for rheumatoid arthritis 1958 revision.

Ann. Rheum. Dis., 1959, 18 : 49-53.

100 - ROTH S.H.

Comparaison of pulse methotrexate therapy with gold salt therapy (GST) in rheumatoid arthritis (RA).

Arthritis Rheum., 1981, 24 : S 71.

101 - SANY J., ANAYA J.M., LUSSIEZ V., COURET M., COMBE B., DURES J.P.

Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate : a prospective open long term study of 191 cases.

J. Rheumatol., 1991, 18, 9 : 1323-1327.

101 bis - SANY J., ANAYA J.M., COMBE B., GAVROY P., SAKER S., THAURY M.N.

Influence of methotrexate on the frequency of post-operative infections complications in patients with rheumatoid arthritis.

Arthritis Rheum., 1991, 34, 9 (S) : 36.

102 - SANY J., CLOT J.

Immunomodulation thérapeutique.

Immuno-Rhumatologie : Médecines-Sciences, Flammarion, 1988 : 309.

103 - SANY J., COURET M., ANAYA J.M., DIDRY C. COMBE B.

Traitement de la polyarthrite rhumatoïde par le méthotrexate : étude ouverte personnelle de 191 cas.

Abstract Journées Provinciales de la Société Française de Rhumatologie - Limoges, Juin 1990 - Livre des Résumés : 16.

104 - SANY J., KALISKI S., COURET M., CUCHACOVICH M., DAURES J.P.

Radiologic progression during intramuscular methotrexate treatment of rheumatoid arthritis.

J. Rheumatol., 1990, 17: 1636-1641.

105 - SAUVEZIE B., DUBOST J.J., GARANDEAU A., RAMPON S.

Le méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde.

Rev. Rhum., 1987, 54 : 607-615.

106 - SCOTT D.G.

Methotrexate and rheumatoid arthritis.

J. of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 1988, 13 : 85-89.

107 - SCOTT D.L., SPECTOR T.D., DULLAR T., MCCONKEY B.

What should we hope to achieve when treating rheumatoid arthritis ?

Ann. Rheum. Dis., 1989, 48 : 256-261.

108 - SEARLES G., MCKENDRY R.JR.

Methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis : potential risk factors. Four case reports and a review of literature.

J. Rheumatol., 1987, 14 : 1164-1171.

109 - SEGAL A.M., KOO A., CALABRESE L., MAZANEC D., STEINBRUNNER J., WRABEL C., MEDENDORP S.V., WILKE W.

Twenty year experience of methotrexate toxicity in rheumatoid arthritis.

Arthritis Rheum., 1987, 30 : S 59.

110 - SEGAL R., YARON M., TARTAKOVSKY B.

Methotrexate : mechanism of action in rheumatoid arthritis.

Sem. Arthritis Rheum., 1990, 20 (3) : 190-194.

111 - SHERGY W.J., POLISSON R.P., CALDWELL D.S., RICE J.R., PISETSKY D.S., ALLEN N.B.

Methotrexate-associated hepatotoxicity : retrospective analysis of 210 patients with rheumatoid arthritis.

Am. J. Med., 1988, 85 : 771-774.

112 - SHERRER Y.S., BLOCH D.A., MITCHELL D.M., ROTH S.H., WOLFE F. and FRIES J.F.

Disability in rheumatoid arthritis : comparison of prognostic factors across three populations.

J. Rheumatol., 1987, 14 : 705-709.

113 - STEINBROCKER O., TRAGER C.H., BATTERMAN R.C.

Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis.

J.A.M.A., 1949, 140 : 650-662.

114 - STEINSSON K., WEINSTEIN A.

Low-dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis.

Arthritis Rheum., 1981, 24 : S 71.

115 - STEWART C.F., FLEMING R.A., ARKIN C.R., EVANS W.E.

Coadministration of naproxen and low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis.

Clin. Pharmacol. Ther., 1990, 47 : 540-546.

116 - SZANTO E.

Low-dose methotrexate treatment of rheumatoid arthritis : long-term observation of efficacy and safety.

Clinical Rheumatology, 1989, 8 : 323-330.

117 - THOMPSON R.N., WATTS C., EDELMAN J., ESDAILE J., RUSSEL A.S.

A controlled two-centre trial of parenteral methotrexate therapy for refractory rheumatoid arthritis.

J. Rheumatol., 1984, 11 : 760-763.

118 - TILIAKOS N.

Pulse methotrexate (MTX) therapy for intractable rheumatoid cutaneous ulcers (RCU).
Arthritis Rheum., 1985, 28 : S 37.

119 - TISHLER M., CASPI D., ROSENBAACH T., FISHEL B., WIGLER I., SEGAL R., GAZIT Ep and YARON M.

Methotrexate in rheumatoid arthritis : a prospective study in Israeli patients with immunogenetic correlations.

Ann. Rheum. Dis., 1988, 47 : 654-659.

120 - TRACY I., BAUM S.K., and ALARCON G.S.

Eight year follow up of a methotrexate treated rheumatoid arthritis cohort.

Arthritis Rheum., 1991, 34, n°5 (5) : 25.

121 - TREVES R., CHAUVOIS Ch., ARNAUD M., TABARAUD F., GUALDE N., DESPROGES-GOTTERON R.

Accidents thérapeutiques et groupes tissulaires ou la génétique au service de la thérapeutique.

Sem. Hôp. Paris, 1985, 61 : 3283-3290.

122 - TREVES R., KABTA H., BONNET C., ARNAUD M., BERTIN PH., DESPROGES-GOTTERON R.

Leucose aiguë après traitement immunodépresseur au cours d'une polyarthrite rhumatoïde.

Rev du Rhum., 1990, 57 : 907.

123 - TUGWELL P., BENNETT K., GENT M.

Methotrexate in rheumatoid arthritis : indication, contraindication, efficacy and safety.
Ann. Intern. Med., 1987, 107 : 358-366.

**124 - TUGWELL P., BOMBARDIER C., BUCHANAN W.W., GOLDSMITH C.,
GRACE E., BENNETT K.J., WILLIAMS H.J., EGGER M., ALARCON G.S.**

Methotrexate in rheumatoid arthritis : impact on quality of life assessed by traditional
standard-item and individualized patient preference health status. Questionnaires.
Arch. Intern. Med., 1990, 150 : 59-62.

**125 - VAN DER HEIJDE D., VAN RIEL P., VAN LEEUWER M., VAN'THOF M.,
VAN RIJSWIJK M., VAN DE PUTTE L.**

Prognostic factors for radiographic damage in rheumatoid arthritis.
Arthritis Rheum., 1991, 34 9 (S) : 48.

**126 - VAN DER HEIJDE D., VAN RIEL P., VAN RIJSWIJK M.H., VAN DE
PUTTE L.**

Influence of prognostic features on the final outcome in rheumatoid arthritis : a review
of the literature.

Sem. Arthritis Rheum., 1988, 17 : 284-292.

127 - VOGELSANG S.A. et al

Nouvelles études sur les effets à long terme du méthotrexate dans la polyarthrite
rhumatoïde.

Rhuma-Thérapie, 1991, 2 : 11.

128 - WEINBLATT M.E.

Toxicity of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis.
J. Rheumatol., 1985, 12 : 35-39.

**129 - WEINBLATT M.E., COBLYN J., FOX D., FRASER P., HOLDSWORTH D.,
GLASS D. and TRENTHAM D.**

Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis.
N. Eng. J. Med., 1985, 312 : 818-822.

130 - WEINBLATT M.E., FRASER P.

Elevated mean corpuscular volume as a predictor of hematologic toxicity due to methotrexate therapy.

Arthritis Rheum., 1989, 32 : 1592-1595.

131 - WEINBLATT M.E., MAIER A.L.

Long-term experience with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis.

J. Rheumatol., 1990, (S. 22), 17 : 33-38.

132 - WEINBLATT M.E., TRENTHAM D., FRASER P., HOLDSWORTH D., FALCHUK K., WEISSMAN B., COBLYN J.

Long-term prospective trial of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis.

Arthritis Rheum., 1988, 31 : 167-175.

133 - WEINBLATT M.E., WEISSMAN B., HOLDSWORTH D., FRASER P., MAIER A., FALCHUK K., COBLYN J.

Long term prospective study of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis : 84 month update.

Arthritis Rheum., 1992, 35, n°2 : 129-137.

134 - WERNICK R., SMITH D.L.

Central nervous system toxicity associated with weekly low-dose methotrexate treatment.

Arthritis Rheum., 1989, 32 : 770-775.

135 - WEST S.G., VOGELSANG S.A.

Le méthotrexate et les infections articulaires post-opératoires chez les malades souffrant de polyarthrites rhumatoïdes et subissant une arthroplastie articulaire totale.

Rhumathérapie, 1991, 2 : 15.

136 - WEYNAUD C., HICOK K., CONN D., LORONZY J.

The role of homozygosity at the HLA-DR B1 locus in determining disease severity in rheumatoid arthritis.

Arthritis Rheum. (Abstract), 1991, 2 (S) : 33.

137 - WILKE W.S., KREMER J.M.

Methotrexate and rheumatoid arthritis.

Ann. Int. Med., 1989, 110 : 88-90.

138 - WILKE W.S., MACKENZIE A.H.

Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis current status.

Drugs, 1986, 32: 103-113.

139 - WILLIAMS J.H.

Effect of increasing dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis.

Arthritis Rheum., 1985, 28: S 87.

**140 - WILLIAMS H.J., WILKENS R.F., SAMUELSON C.O., ALARCON G.S.,
GUTTADAURIA M., YARBORO C., POLISSON R.P., WEINER S.R., LUGGEN
M.E., BILLINGSLEY L.M., DAHL S.L., EGGER M.J., READING J.C., WARD
J.R.**

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.

141 - WILLKENS R.F.

Short term efficacy of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis.

J. Rheumatol., 1985, 12: 21-24.

142 - WILLKENS R.F.

Reappraisal of the use of methotrexate in rheumatic disease.

Am. J. Med., 1983, 75: 19-24.

143 - WILSKE K.R., HEALEY L.A.

Remodeling the pyramid. A concept whose time has come.

J. Rheumatol., 1989, 16: 5: 565-566.

**144 - WOOLF A.D., HALL N.D., GOULDINE N.J., KANTHARIA B., MAYMO
J., EUISON G., MADDISON P.J.**

Predictors of the long-term outcome of early synovitis : A 5 years follow-study.

Br. J. Rheumatol., 1991, 30: 251-254.

145 - YOUNG A., BIELAWSKA C., CORBETT M., ROITT I.

A prospective study of early onset rheumatoid arthritis over fifteen years : pronostic features and outcome.

Clinical Rheumatology, 1987, 6 (S. 2) : 12-19.

146 - ZACHARIAE H., KRAGBALLE K., SOGAARD H.

Methotrexate induced liver cirrhosis : studies including serial liver biopsies during continued treatment.

Br. J., Dermatol., 1980, 102 : 407-412.

147 - ZANOLLI M., SHERERTZ E., HEDBERG A.

Methotrexate : anti-inflammatory or anti-proliferative ?

J. Am. Acad. Dermatol., 1990, 22 (3) : 523-524.

TABLE DES MATIERES

I - INTRODUCTION	p. 16
II - RAPPEL HISTORIQUE DE L'UTILISATION DU METHOTREXATE	p. 19
III - PHARMACOLOGIE DU METHOTREXATE	p. 21
IV - MECANISME D'ACTION DU METHOTREXATE	p. 25
A - Effet anti-inflammatoire	p. 28
B - Effet immuno-modulateur	p. 29
V - MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTIONS ET DE SURVEILLANCE DU METHOTREXATE	p. 30
A - Bilan préthérapeutique	p. 31
B - Posologie et voies d'administration	p. 32
C - Durée du traitement et surveillance	p. 33
D - Médications associées	p. 34
E - Contre-indications	p. 35
VI - EVALUATION DE LA REPONSE AUX TRAITEMENTS DE FOND	p. 36
A - Critères d'appréciation de l'efficacité thérapeutique	p. 38
B - Appréciation de la tolérance	p. 38
C - Taux de maintien thérapeutique	p. 39

VII - REVUE DE LA LITTERATURE	p. 40
A - Efficacité du méthotrexate	p. 41
B - Toxicité du méthotrexate	p. 52
Toxicité pulmonaire	p. 55
Toxicité hépatique	p. 57
Toxicité hématologique	p. 61
Effets carcinogènes	p. 62
Intolérance digestive	p. 62
Autres toxicités	p. 63
C - Facteurs prédictifs de la polyarthrite rhumatoïde	p. 64
D - Facteurs prédictifs de la réponse au méthotrexate	p. 67
Résultats	p. 68
Conclusion	p. 71
VIII - ETUDE PERSONNELLE	p. 72
A - Matériels et méthodes	p. 73
1 - Caractéristiques de la population étudiée	p. 73
2 - Critères d'évaluation de la réponse au méthotrexate	p. 78
3 - Recherche des facteurs pronostiques de la réponse au traitement	p. 79
4 - Méthodes statistiques	p. 81
B - Résultats	p. 82
1 - Traitement	p. 82
2 - Efficacité	p. 86
3 - Arrêts thérapeutiques	p. 88
4 - Effets secondaires du MTX	p. 92
5 - Taux de maintien thérapeutique	p. 96
6 - Comparaison de la population masculine et féminine	p. 97

7 - Facteurs pronostiques de la réponse au MTX	p. 99
a) Analyse conduite dans la population globale de l'étude	p. 99
b) Analyse séparée dans la population féminine	p. 103
c) Comparaisons des variables initiales entre le groupe bons répondeurs et le groupe arrêt ou échec	p. 106
8 - Facteurs pronostiques d'une intolérance	p. 109
Conclusion	p. 111
IX - DISCUSSION	p. 112
A - Efficacité et tolérance du MTX	p. 113
B - Facteurs pronostiques de la réponse au MTX	p. 119
X - COMMENTAIRES	p. 123
A - Méthodologie	p. 124
B - Place du méthotrexate dans la stratégie thérapeutique actuelle de la polyarthrite rhumatoïde	p. 126
XI - CONCLUSION	p. 128
XII - BIBLIOGRAPHIE	p. 132

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 10

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

BERNARD (Jean-Christophe): - Méthotrexate et polyarthrite rhumatoïde. Facteurs prédictifs de la réponse thérapeutique. Etude rétrospective de 60 observations. - 156 f. ; ill., tabl., (Thèse : Méd.; Limoges, 1992).

RESUME

Nous rapportons une étude rétrospective de 60 observations de polyarthrites rhumatoïdes (PR), traitées par le méthotrexate (MTX) entre 1985 et 1991. Reflet combiné de l'efficacité et de la bonne tolérance du MTX, le taux de maintien thérapeutique du MTX, comparable aux autres séries de la littérature, est de 76 % à un an, de 61 % à deux ans et de 53 % à trois ans. 22 patients (37 % des cas) ont interrompu définitivement le traitement dont 11 sujets (18 %) en raison de la survenue d'effets secondaires, responsables de la moitié des arrêts. Nous avons observé un cas de pneumopathie d'hypersensibilité, le seul effet indésirable majeur. Nous avons constaté l'apparition d'une péricardite et de nodules rhumatoïdes dans deux cas.

Des facteurs prédictifs spécifiques de la réponse au MTX n'ont pu être déterminés. Cependant, la sévérité de la PR et la survenue d'une intolérance semblent influencer défavorablement la réponse thérapeutique. Un âge supérieur à 70 ans et une hypoalbuminémie seraient des éléments péjoratifs sur l'incidence d'une toxicité.

Le méthotrexate prouve encore son efficacité dans la stratégie thérapeutique de la PR mais sa place par rapport aux autres traitements de fond reste à définir au cours des phases précoces de la maladie.

MOTS CLES :

- Méthotrexate,
- Polyarthrite Rhumatoïde,
- Facteurs prédictifs.

JURY : Président : Monsieur le Professeur DESPROGES-GOTTERON

Juges : Monsieur le Professeur DUMAS,
Monsieur le Professeur LABROUSSE.
Monsieur le Professeur TREVES,

Membres invités : Madame le Docteur ARNAUD
Monsieur le Docteur VENOT