



La place du méthotrexate dans la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur MEKNASSI MOHAMMED

Né le 15/07/1988

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : Hépto-gastroentérologie

Sous la direction de :

Professeur ELYOUSFI MOUNIA

Session Juin 2019

Sommaire

RESUME	4
INTRODUCTION	7
MATERIELS ET METHODES	10
RESULTATS	15
I. Données épidémiologiques	16
1. L'âge	16
2. Le sexe	16
3. La couverture sociale	17
II. La répartition des patients selon le type de MICI.....	18
1. Répartition des patients atteints de la maladie de crohn.....	19
2. La répartition des patients atteints d'une rectocolite hémorragique	20
III. La répartition des patients selon l'indication du traitement	21
IV. Répartition des patients selon l'efficacité du méthotrexate	22
V. La gestion des rechuteurs après l'arrêt du méthotrexate	25
DISCUSSION.....	26
I. Historique.....	27
II. Mécanisme d'action du méthotrexate.....	29
III. Le méthotrexate en monothérapie dans la maladie de crohn.....	30
IV. Le méthotrexate en monothérapie dans la rectocolite hémorragique.....	34
V. Le méthotrexate en combothérapie	36
VI. Les effets indésirables du méthotrexate.....	37
VII. Contres indications	41
VIII. Interactions médicamenteuses	41
IX. Le méthotrexate en pratique	41
1. Bilan pré-thérapeutique	41

2. Dose et voie d'administration	42
3. Supplémentation en folates.....	42
4. Suivi paraclinique.....	43
CONCLUSION	44
REFERENCESBIBLIOGRAPHIQUES	46

RESUME

Introduction

Le méthotrexate est un immunosuppresseur utilisé dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, il peut être proposé en monothérapie, auquel cas son efficacité n'est démontré que pour la maladie de crohn, ou bien en association avec une biothérapie pour en améliorer l'efficacité par la réduction de son immunogenicité. Le méthotrexate est habituellement réservé aux formes les plus évolutives ou de traitement difficile (rechutes fréquentes, poussées sévères, dépendance aux corticoïdes, lésions périnéales sévères, association aux anti TNF et autres biothérapies). La réponse à ce médicament est souvent assez lente et ne convient pas pour résoudre une situation urgente.

Objectif du travail

Le but d notre travail est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du méthotrexate dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective menée au sein du service d'hépatogastroentérologie du centre hospitalier universitaire HASSAN II de Fès à partir de Mai 2011. Nous avons inclus les patients âgés de plus de 18 ans, présentant une corticodépendance ou un échec des thiopurines, en insistant sur une contraception adéquate et bien suivie.

Résultats

Depuis Mai 2011 et jusqu'à présent, nous avons colligé 28 patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, dont 21 patients (75% des cas) atteints de maladie de crohn et 7 patients (25% des cas) atteints de rectocolite hémorragique. L'âge moyen des ses malades était de 37.5 ans avec des extrêmes

allant de 25 ans à 60 ans. On note une prédominance féminine avec un sex ratio F/H à 2,5. Chez les patients atteints de la maladie de crohn, la forme la plus fréquente était la maladie de crohnluminale qui était présente chez 52% des patients, la maladie de crohnsténosante était présente chez 19% des patients, la maladie de crohnluminale avec manifestations anopérinéales était présente chez 14% des patients, la maladie de crohnfistulisante était présente chez 10% des patients et la maladie de crohnsténosante et fistulisante avec manifestations anopérinéales était présente chez 5% des patients. Chez les patients atteints de la rectocolite hémorragique, 71% des malades présentaient une localisation pan colique alors que 29% des malades présentaient une localisation gauche. L'indication du traitement par méthotrexate était un échec ou complications des thiopurines chez 15 patients soit 54% des cas, une corticodépendance chez 12 patients soit 42% des cas et dans le cadre d'une combothérapie en association avec le Rémicad chez une seule patiente soit 4% des cas. Les thiopurines ont été arrêté chez 15 patients du fait d'une intolérance digestive chez 6 patients soit 40% des cas, d'une non amélioration chez 4 patients soit 26% des cas, d'une survenue d'une pancréatite aigue sous Imurel chez 4 patients soit 26% des cas et du faite de survenue d'une leuco neutropénie sévère chez 1 seul patient soit 8% des cas. Chez les patients porteurs d'une maladie de crohn, la rémission (clinique, biologique et endoscopique) a été obtenue chez 11 patients sur 21 soit 53 % des cas alors que chez les patients atteints de rectocolite hémorragique la rémission (clinique, biologique et endoscopique) a été obtenue chez 2 patients sur 7 soit 28 % des cas. 15 des patients de notre série ont présenté un échec au méthotrexate et ceci était du à une non amélioration sous méthotrexate chez 9 patients sur 15 soit 60% des cas, à la survenue d'une colite aigue grave sous méthotrexate chez 3 patients sur 15 soit 20%

des cas, à une perturbation du bilan hépatique sous méthotrexate chez 2 patients sur 15 soit 13 % des cas et à une hypersensibilité pulmonaire secondaire au méthotrexate chez 7% des cas. Concernant les 15 patients qui ont présenté un échec au méthotrexate, 6 patients ont bénéficié d'une chirurgie soit 40 % des cas, 6 patients ont été mis sous Infliximab soit 40 % des cas et 3 patients ont été mis sous adalimumab soit 20 % des cas.

Conclusion

Le méthotrexate est un immunosuppresseur peu coûteux dont l'efficacité a été prouvée depuis plus de 20 ans chez les patients atteints de la maladie de Crohn. Actuellement, le méthotrexate est de plus en plus utilisé en association avec les biothérapies pour prévenir l'immunogénicité de ces molécules. La place du méthotrexate dans la rectocolite hémorragique reste limitée après les résultats de l'étude française METEOR du GTAID.

INTRODUCTION

Le méthotrexate (abréviation : MTX ; anciennement : améthoptérine) est un agent immunosuppresseur de la classe des anti métabolites, utilisé dans le traitement de certains cancers et dans les maladies auto-immunes. Il inhibe la dihydrofolate réductase, une enzyme capitale dans le métabolisme de l'acide folique.

Le méthotrexate est utilisé depuis plusieurs décennies dans le traitement des leucémies et des lymphomes. A faible dose, il est utilisé depuis plus de 20 ans, dans le traitement de la maladie de Wegener, du psoriasis et de la polyarthrite rhumatoïde.

Dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, le méthotrexate peut être proposé en monothérapie, auquel cas son efficacité n'est démontrée que pour le traitement de la maladie de crohn, ou bien en association avec une biothérapie pour en améliorer l'efficacité par la réduction de son immunogénicité.

Le méthotrexate est habituellement réservé aux formes les plus évolutives ou de traitement difficile (rechutes fréquentes, poussées sévères, dépendance aux corticoïdes, lésions périnéales sévères, association aux anti TNF et autres biothérapies). Une réponse complète (rémission sans corticoïdes) est obtenue dans 40% des cas. La réponse à ce médicament est souvent assez lente et ne convient pas pour résoudre une situation urgente.

Le profil de tolérance du méthotrexate est satisfaisant, ce d'autant que l'on sait maintenant que le risque de fibrose hépatique est faible et qu'il n'y a pas de risque accru de cancer. Son profil de tolérance est plutôt meilleur que celui de l'azathioprine : autant d'effets indésirables mineurs, moins d'effets indésirables graves. En revanche le méthotrexate est tératogène.

Les effets indésirables du méthotrexate sont les suivants : nausées,

vomissements, fatigue, diarrhée, pneumopathie, fibrose hépatique, cytopénie, infections, effet tératogène. Les effets indésirables graves sont rares.

Bien qu'il n'existe aucune comparaison directe, les bénéfices du traitement par méthotrexate semblent assez voisins de ceux de l'azathioprine pour un profil de tolérance bien meilleur. Il est donc à espérer que ce traitement soit prescrit plus souvent, comme les rhumatologues le font depuis longtemps.

Le consensus de l'European Cancer Organisation (ECCO) a privilégié les thiopurines au méthotrexate :

- Prise en charge d'une première poussée localisée de la maladie de crohn : l'utilisation de thiopurines doit être envisagée. Le méthotrexate est une alternative, en particulier chez les patients intolérants aux thiopurines.
- Prise en charge thérapeutique dans la maladie de crohn : si les indications des thiopurines et du méthotrexate sont similaires dans la maladie de crohn, actuellement, le méthotrexate est généralement réservé aux formes réfractaires ou intolérants aux thiopurines ou aux anti TNF.

MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude prospective menée au sein du service d'hépatogastroentérologie du centre hospitalier universitaire HASSAN II de Fès à partir de Mai 2011.

- Les critères d'inclusion :
 - Age supérieur à 18 ans.
 - Corticodépendance.
 - Echec des thiopurines.
 - Contraception adéquate et bien suivie.
- Les critères d'exclusion :
 - RCH/Maladie de crohn réfractaire aux corticoïdes.
 - Alcoolisme.
 - Grossesse et allaitement.
 - Contraception inefficace.
 - Prise d'AINS ou de cotrimoxazole.
 - Prise des anti TNF dans les 2 mois avant l'inclusion.
 - Azathioprine, mercaptopurine, cyclosporine ou thalidomide dans 1 mois avant l'inclusion.
 - Pneumopathie chronique.
 - Insuffisance rénale.
 - Hépatopathie.
 - élévation inexplicquée des transaminases, phosphatases alcalines et/ou bilirubine.
 - Déficit en acide folique.
 - Infection à HIV, HVB, HVC avec sérologie qui date de moins de 3 mois.

- Antécédent de tumeur maligne.
 - Diabète.
 - Hypersensibilité connue au méthotrexate.
 - Sujet non compliant.
- Le méthotrexate est conditionné dans des ampoules injectables de 25 mg.
 - Le schéma thérapeutique suivi est : une injection intramusculaire ou sous cutanée de 25 mg chaque semaine pendant 24 semaines, puis 15 mg chaque semaine pendant 1 mois, puis 15 mg chaque 2 semaines pendant 3 mois, puis 15 mg par mois sans dépasser une dose cumulée de 1.5g.
 - Un comprimé de 5 mg d'acide folique sera prescrit systématiquement 24 à 48 heures après chaque injection.
 - Les doses de prédnisone ou de prédnisolone resteront inchangées au cours des premières semaines suivant l'inclusion. La dose de prédnisone à l'inclusion permettra de déterminer le nombre de semaines pendant lesquelles elle restera maintenue inchangée.

Cela sera déterminé selon le tableau suivant :

Le dosage de Prednisone à l'inclusion	Nombre de semaines à la dose maximale de Prednisone
40 mg	4
35mg	5
30mg	6
25mg	7
20mg	8
15mg	9
10mg	10

La dose sera réduite ensuite de 5 mg chaque semaine, jusqu'à la dose de 10 mg par jour, puis la dose sera réduite de 2.5 mg par semaine jusqu'à l'arrêt. L'hydrocortisone après le sevrage des stéroïdes sera autorisé jusqu'à normalisation de la fonction surrénalienne et ne sera pas pris en compte dans l'évaluation de l'efficacité du méthotrexate.

En cas de rechute après un arrêt complet de stéroïdes, la prédnisone ou la prédnisolone seront renouvelées à la dose de 20 mg par jour, ensuite, la dose sera réduite selon le tableau précédant.

Les critères de succès de traitement sont :

- Rémission en fonction d'un indice d'activité de Mayo inférieur à 2 avec aucun élément supérieur à 1 à 24 semaines pour la RCH (Annexe 2) et un score de CDAI inférieur à 150 à 24 semaines pour la maladie de crohn.
- L'arrêt complet de la prédnisone ou de la prédnisolone pendant 7 jours ou plus et
- Aucun autre immunosuppresseur entre l'inclusion et la semaine 24.

- La rémission clinique à chaque visite : La partie clinique de l'indice de Mayo et l'indice de Seo seront calculés à chaque visite, un score de Seo inférieure à 150 détermine la rémission clinique (Annexe 3)

Avant de débiter le méthotrexate, il faut informer le patient de ses risques et de l'importance de la surveillance. Il faut insister sur la nécessité d'une contraception efficace et sur les conséquences en cas de grossesse accidentelle. Comme toute prescription d'immunosuppresseur, il est prudent de vérifier les sérologies des hépatites virales et du HIV, d'éliminer une tuberculose (IDR, 3 BK crachats, Radiographie thoracique), de vérifier la fonction rénale, les tests hépatiques, le dosage de l'acide folique et l'hémogramme.

Il est primordial également de pratiquer une échographie hépatique et un Fibroscan avant de démarrer le méthotrexate pour éliminer une fibrose hépatique contre indiquant le traitement.

La surveillance des patients sous méthotrexate se fait par réalisation d'une prise de sang (comportant NFS+CRP+Bilan hépatique) chaque semaine pendant le premier mois, puis les contrôles seront espacés tout les mois puis tout les 2 mois.

Le but d notre travail est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du méthotrexate dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

RESULTATS

I. Données épidémiologiques

1. L'âge

L'âge moyen de nos patients était de 37.5 ans avec des extrêmes allant de 25 ans à 60 ans.

2. Le sexe

Notre étude comporte 28 patients dont 20 femmes (soit 71% des cas) et 8 hommes (soit 29% des cas).

On note donc une prédominance féminine avec un sex ratio F/H à 2,5.

Tableau I : Répartition des patients selon le sexe

Femmes	20cas (71% des patients)
Hommes	8cas (29% des patients)

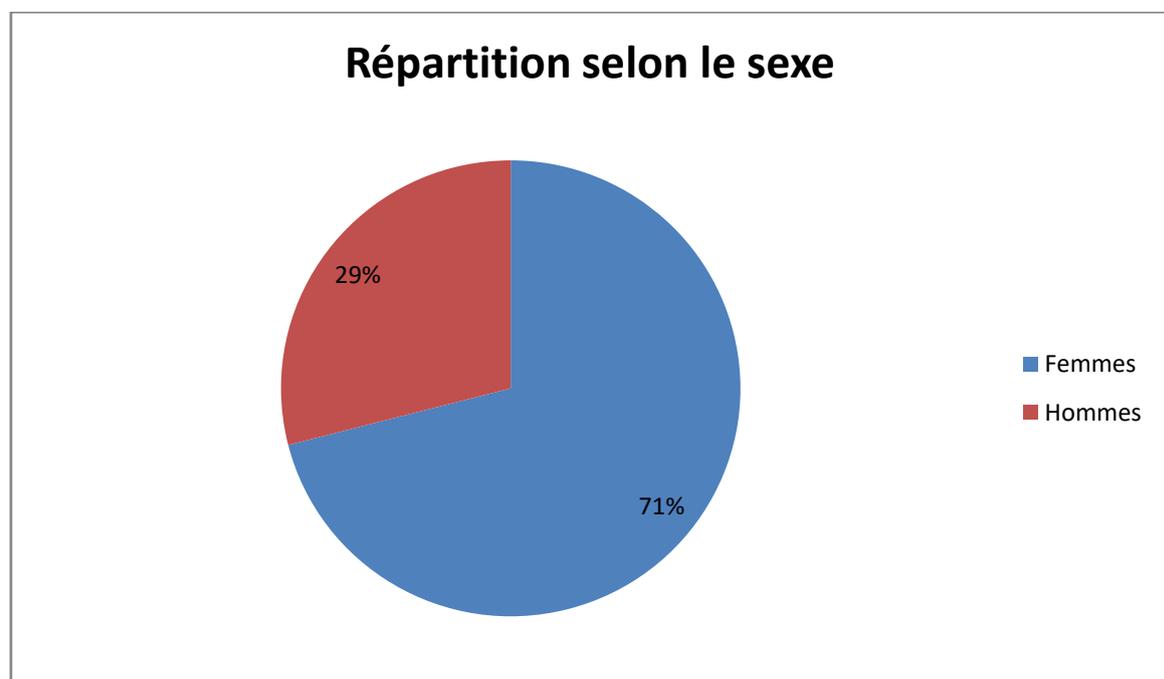


Figure I : La répartition des patients selon le sexe

3. La couverture sociale

20 de nos patients étaient ramédistes soit 71 % des cas.

5 de nos patients soit 17 % des cas avaient une assurance maladie privée alors que 3 de nos patients soit 12 % des cas étaient cnopistes.

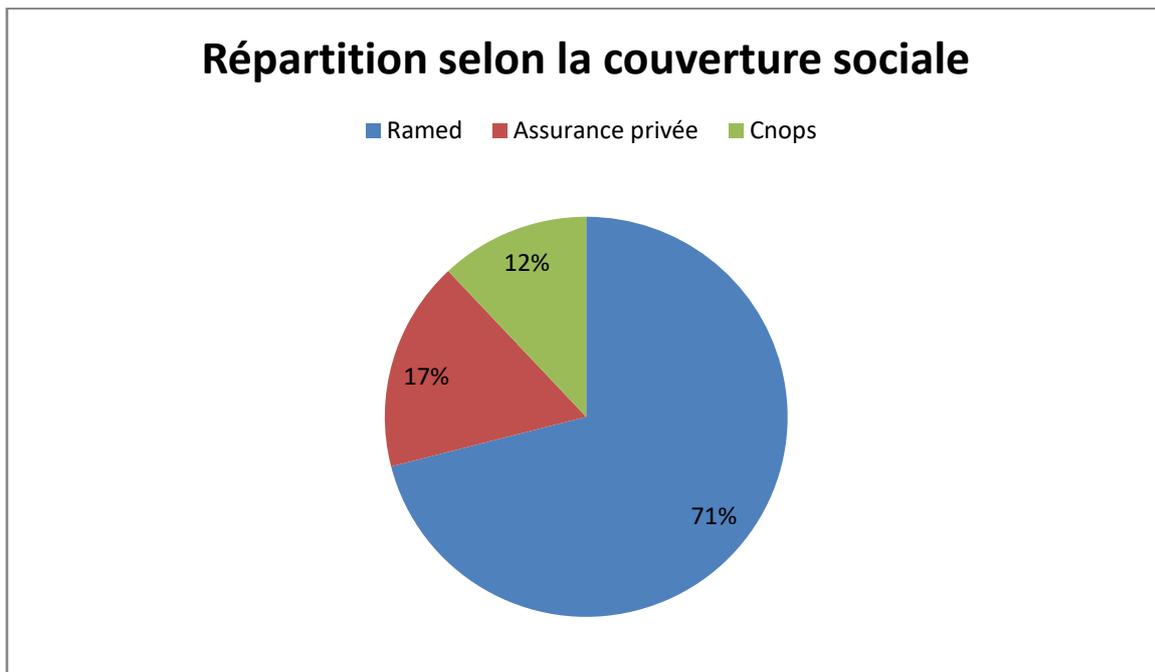


Figure II : Répartition des patients selon le système de couverture sociale

II. La répartition des patients selon le type de MICI

21 de nos patients étaient atteints d'une maladie de crohn soit 75 % des patients, alors de 7 patients étaient atteints d'une rectocolite hémorragique soit 25% des patients.

Tableau II : Répartition des patients selon le type de MICI

Maladie de crohn	21 cas (75 % des patients)
Rectocolite hémorragique	7 cas (25% des patients)

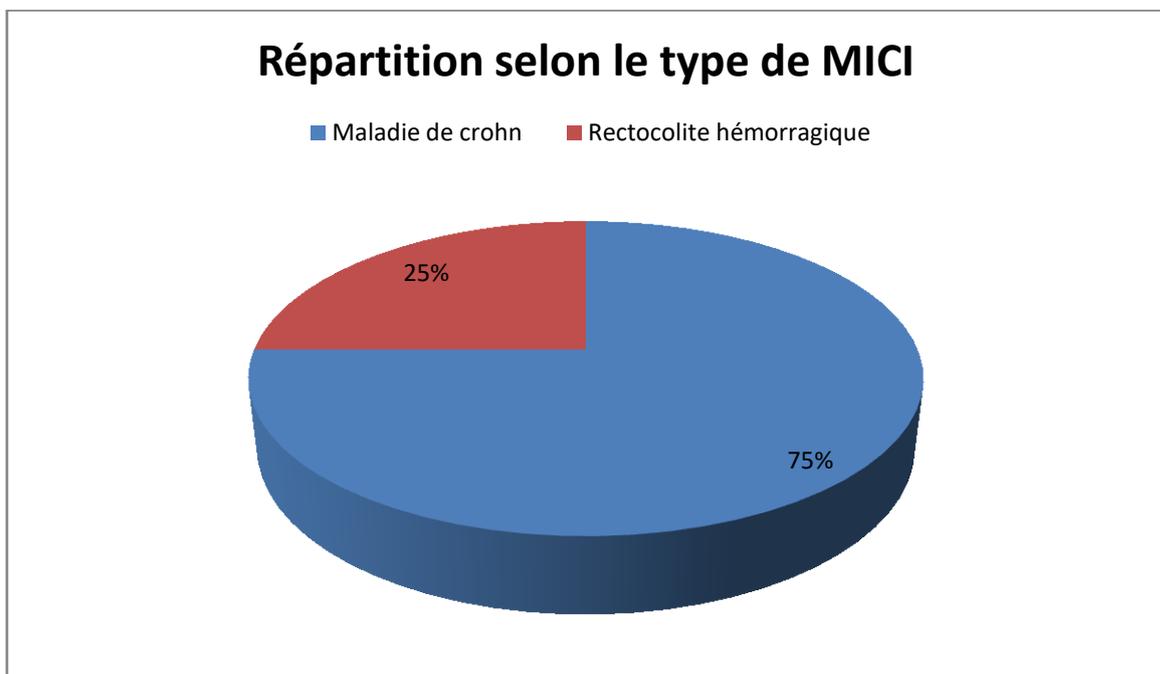


Figure III : Répartition des patients selon le type de MICI

1. Répartition des patients atteints de la maladie de crohn

La forme la plus fréquente était la maladie de crohnluminale qui était présente chez 11 de nos patients soit 52 % des patients porteurs d'une maladie de crohn (8 patients avaient une localisation iléo colique, 2 patients avaient une localisation colique et une patiente avait une localisation iléale).

La maladie de crohnsténosante était présente chez 4 de nos patients soit 19% des patients porteurs d'une maladie de crohn.

La maladie de crohnluminale avec manifestations anopérinéales était présente chez 3 de nos patients soit 14 % des patients porteurs d'une maladie de crohn.

La maladie de crohnfistulisante était présente chez 2 de nos patients soit 10% des patients porteurs d'une maladie de crohn.

Une de nos patientes avait une maladie de crohnsténosante et fistulisante avec manifestations anopérinéales soit 5% des patients porteurs d'une maladie de crohn.

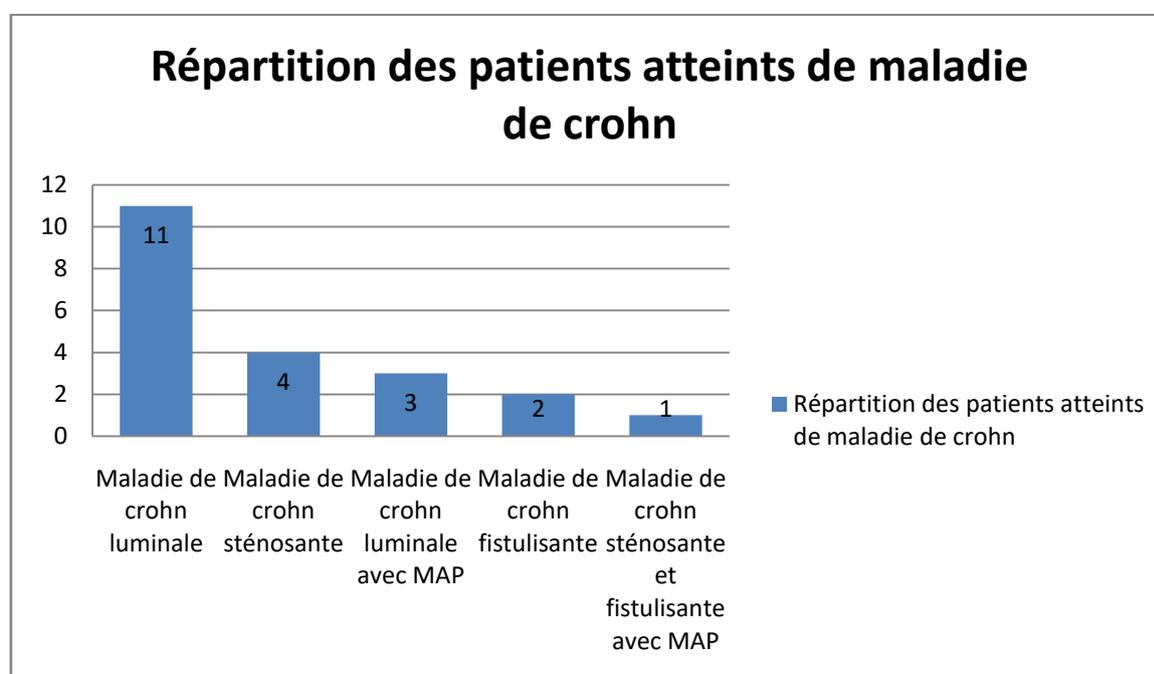


Figure IV : Répartition des patients atteints de la maladie de crohn

2. La répartition des patients atteints d'une rectocolite hémorragique

5 de nos patients avaient une RCH en pancolite soit 71 % des patients atteints d'une RCH.

2 de nos patients avaient une RCH gauche soit 29 % des patients atteints d'une RCH.

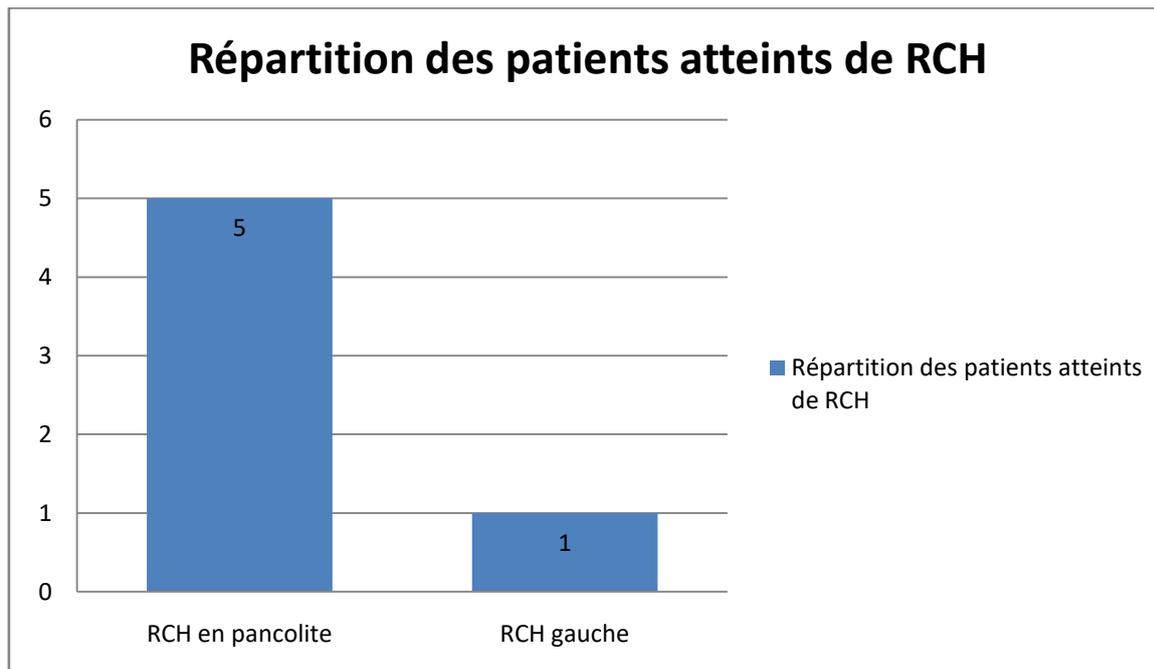


Figure V : Répartition des patients atteints d'une rectocolite hémorragique

III. La répartition des patients selon l'indication du traitement

L'indication du traitement par méthotrexate était :

- Un échec ou complications des thiopurines chez 15 patients (soit 54 % des patients).
- Une corticodépendance chez 12 patients (soit 42% des patients).
- Dans le cadre d'une combothérapie en association avec le rémicad chez une patiente (soit 4 % des patients).

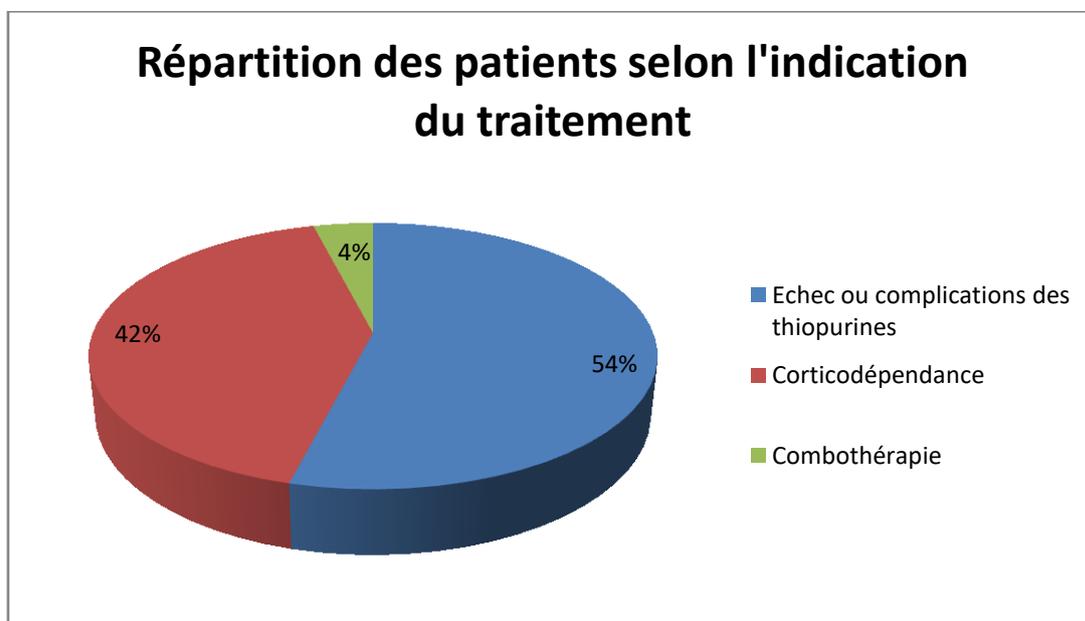


Figure VI : Répartition des patients selon l'indication du traitement

Causes d'arrêt des thiopurines

Les thiopurines ont été arrêté chez 5 patients du faite de :

- Une intolérance digestive chez 6 patients soit 40 % des cas.
- Non amélioration sous thiopurines chez 4 patients soit 26 % des cas.
- Survenue d'une pancréatite aigue sous Imurel chez 4 patients soit 26 % des cas.
- Survenue d'une leuco neutropénie sévère chez un seul patient soit 8 % des cas.

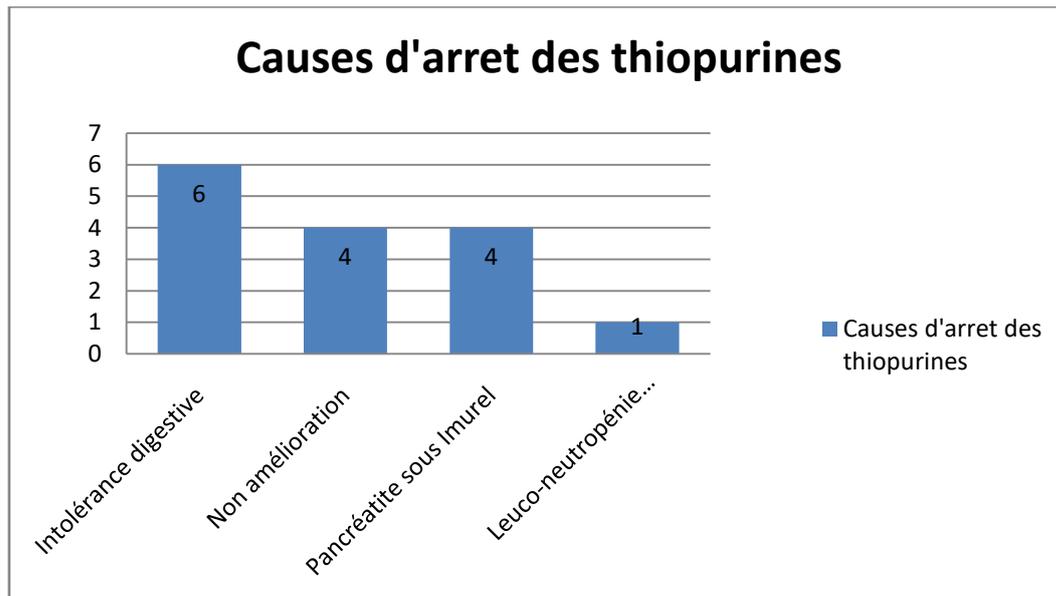


Figure VII : Causes d'arrêt des thiopurines

IV. Répartition des patients selon l'efficacité du méthotrexate

Chez les patients porteurs d'une maladie de crohn, la rémission (clinique, biologique et endoscopique) a été obtenue chez 11 patients sur 21 soit 53 % des cas.

Chez patients porteurs d'une RCH, la rémission (clinique, biologique et endoscopique) a été obtenue chez 2 patients sur 7 soit 28 % des cas.

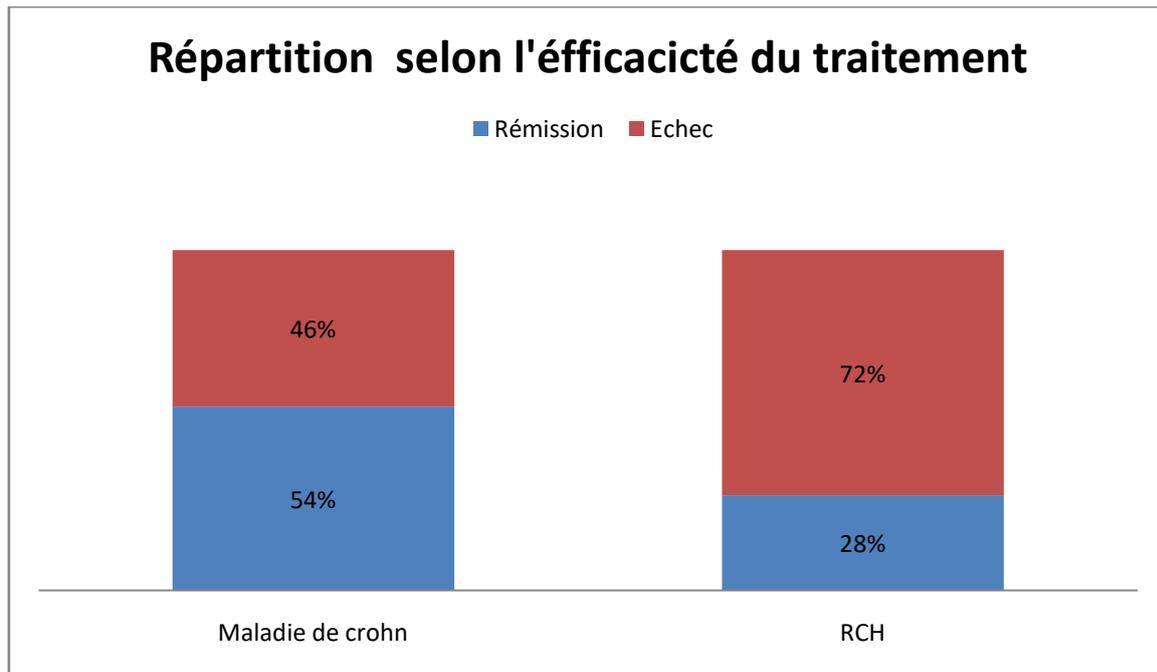


Figure VIII : Répartition des patients selon l'efficacité du traitement

Causes d'arrêt du méthotrexate :

15 des patients de notre série ont présenté un échec au méthotrexate et ceci était du à :

- Non amélioration sous méthotrexate chez 9 patients sur 15 soit 60 % des cas.
- Survenue d'une colite aigue grave sous méthotrexate chez 3 patients sur 15 soit 20 % des cas.
- Perturbation du bilan hépatique sous méthotrexatechez 2 patients sur 15 soit 13 % des cas.
- Hypersensibilité pulmonaire secondaire au méthotrexate chez 7% des cas.

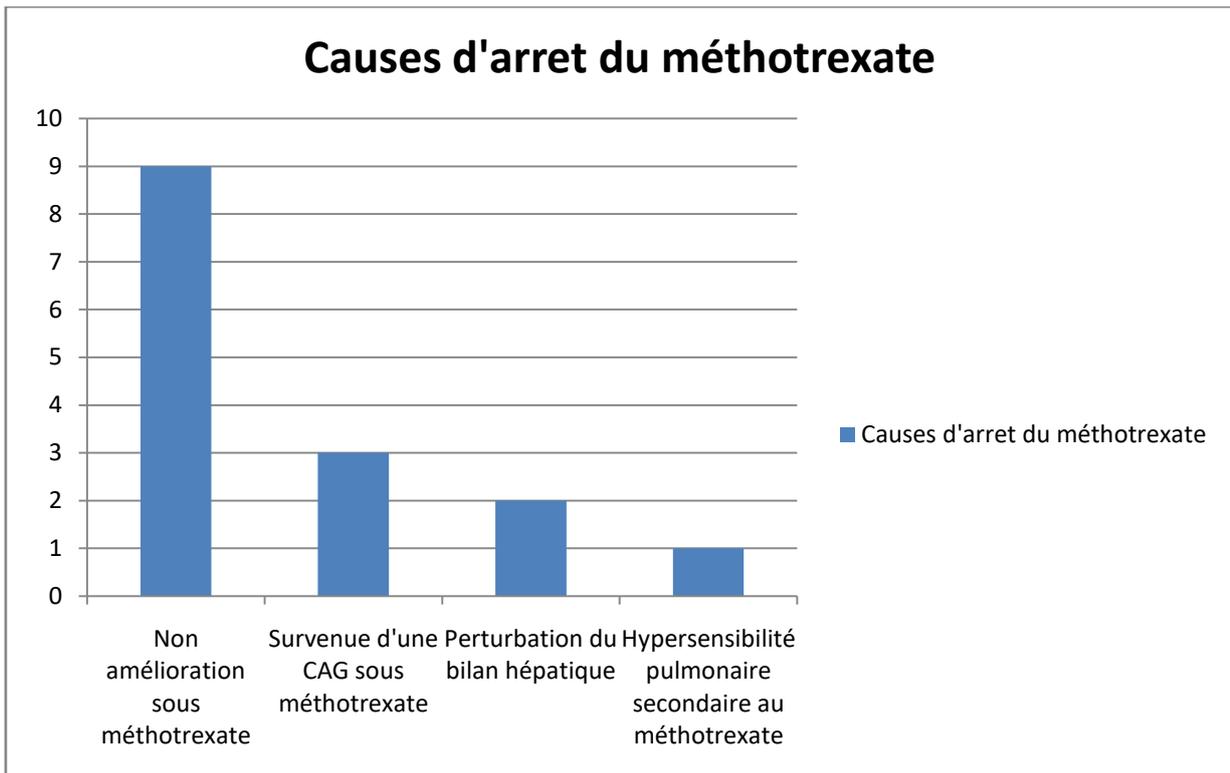


Figure IX : Cause d'arrêt du méthotrexate

V. La gestion des rechuteurs après l'arrêt du méthotrexate

Pour les 15 patients qui ont présenté un échec au méthotrexate :

- 6 patients ont bénéficié d'une chirurgie soit 40 % des cas.
- 6 patients ont été mis sous Infliximab soit 40 % des cas.
- 3 patients ont été mis sous adalumimab soit 20 % des cas.

Tableau III : Gestion des rechuteurs après arrêt du méthotrexate

Chirurgie	6 patients (40 % des cas)
Infliximab	6 patients (40 % des cas)
Adalumimab	3 patients (20 % des cas)

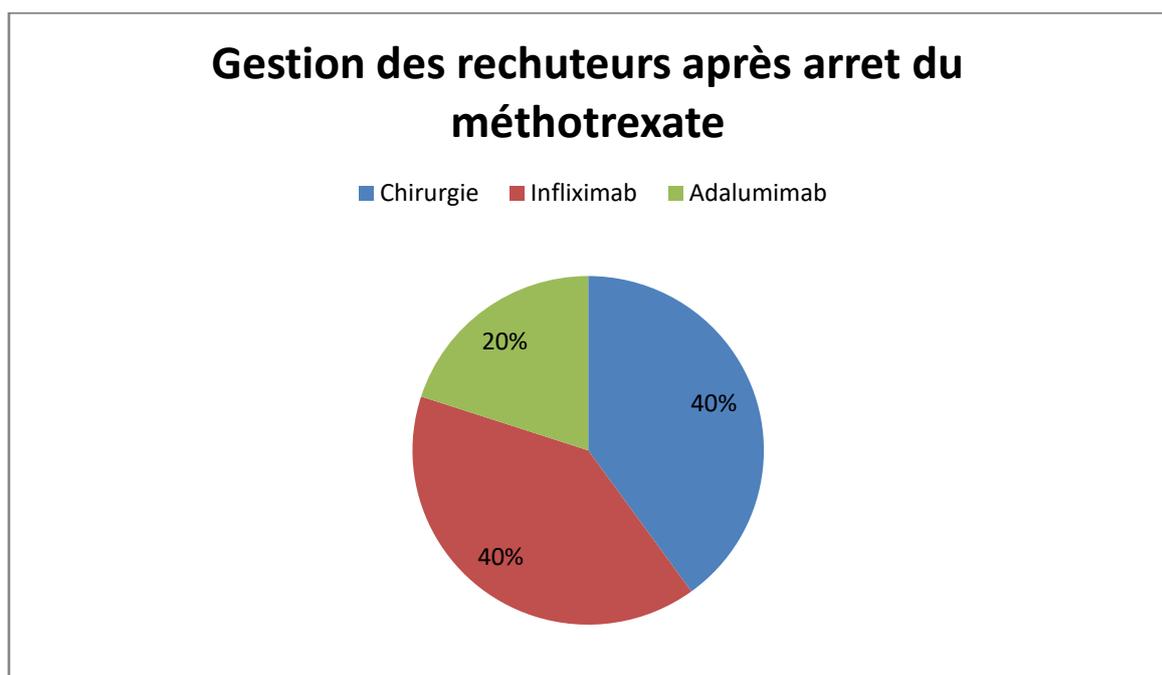


Figure X : Gestion des rechuteurs après arrêt du méthotrexate

DISCUSSION

I. Historique

Le méthotrexate a été introduit en fin des années 1940 en tant que traitement antinéoplasique dans la leucémie aigue chez les enfants. Il a ensuite été établi comme traitement des autres cancers solides (1). En chimiothérapie anticancéreuse, la raison d'utilisation du méthotrexate à fortes doses est que les cellules malignes à haut pouvoir prolifératif deviennent affamées de précurseurs de purines et de pyrimidine ce qui les rend incapable de maintenir une synthèse suffisante de l'ADN et l'ARN conduisant à une diminution de la prolifération. En raison de diverses toxicités, les fortes doses de méthotrexate utilisées en chimiothérapie anticancéreuse ne sont pas destinées à traiter les maladies inflammatoires chroniques. A la fin des années 1950 et début des années 1960, le méthotrexate à faible dose a été testé et établi en tant que traitement anti-inflammatoire dans le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et la polyarthrite rhumatoïde (2).

En 1987, Kozarek était le premier à rapporter les résultats d'une étude portant sur l'injection intramusculaire du méthotrexate chez des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin réfractaire (14 maladie de crohn et 7 RCH) (3). Le schéma thérapeutique suivi par Kozarek était une injection intramusculaire de 25 mg de méthotrexate par semaine pendant 12 semaines relayé en cas de succès à la voie orale par 7.5 mg. Un nombre significatif des patients (11/14 pour la maladie de crohn et 5/7 pour la RCH) ont présenté une réponse thérapeutique au méthotrexate. Cette étude a également étudié l'effet du méthotrexate sur la cicatrisation muqueuse, elle était obtenue chez 5 des 11 patients avec maladie de crohn mais chez aucun des patients avec une rectocolite hémorragique. Six ans plus tard, une autre petite étude portant sur 18

patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin réfractaires aux corticoïdes (10 maladie de crohn et 8 RCH) traités par faibles doses de méthotrexate par voie orale a montré l'efficacité de ce médicament pour réduire la dose quotidienne des corticoïdes (4).

L'utilisation du méthotrexate dans le traitement d'induction et d'entretien de la maladie de crohn a été plus établie après les études réalisées et publiées en 1995 et 2000 par le groupe Nord American d'étude de la maladie de crohn (5,6). Dans ces études, les patients atteints de maladie de crohn corticodépendante ont été traités par une injection intramusculaire de 25 mg de méthotrexate par semaine comparativement à un groupe traité par placebo. Une rémission sans stéroïdes a été obtenue chez 39 % des cas traités par méthotrexate comparativement à 19 % des cas seulement sous placebo. Cette rémission a été maintenue par injection intramusculaire de 15 mg de méthotrexate par semaine chez 65 % des cas comparativement à 39 % des cas seulement sous placebo.

Dans la même époque, 4 centres de soins tertiaires français ont confirmé les effets thérapeutiques positifs du méthotrexate dans le traitement de la maladie de crohn réfractaire et ont rapporté une probabilité de rémission de 72 % après 3 mois de traitement et une probabilité de rémission sans stéroïdes de 42 % après 12 mois de traitement par méthotrexate (7). En revanche, une étude israélienne en fin des années 1990 concernant l'efficacité du méthotrexate dans le traitement de la rectocolite hémorragique est revenue négative (8).

Néanmoins, malgré les excellentes données cliniques concernant le méthotrexate dans la maladie de crohn, il n'a jamais été largement utilisé en monothérapie chez les adultes. Cela pourrait être dû aux inconvénients de la voie parentérale laissant les patients préférer les options thérapeutiques orales tel que

l'azathioprine et la 6 mercaptopurine (9). Cela peut également être lié aux graves effets secondaires du méthotrexate à fortes doses perçus en chimiothérapie anticancéreuse. Aussi, les guidelines européens recommandent le méthotrexate comme traitement de 2^{ème} ou 3^{ème} lignes dans la maladie de Crohn après échec du traitement par thiopurines ou anti TNF (10). Les recommandations américaines ne font pas de préférence entre les thiopurines et le méthotrexate mais suggèrent la nécessité de multiplier les essais de dosage, les études de maintenance et les données de sécurité pour le méthotrexate (11).

II. Mécanisme d'action du méthotrexate

Le méthotrexate est un antagoniste de l'acide folique dérivé de l'aminoptérine. Il est converti dans la cellule en une forme polyglutamée qui est un analogue de l'acide dihydrofolique et se comporte comme un inhibiteur compétitif de la dihydrofolate réductase. Il en résulte une diminution de la synthèse des bases puriques et pyrimidiques, de la formation des polyamines et de la transméthylation des protéines. Cet effet anti-métabolique et antiprolifératif, utilisé pour le traitement des affections malignes, nécessite de fortes doses (1.5 à 7.5 g/m²). A faible dose (5 à 30 mg/semaine), les effets du méthotrexate semblent essentiellement liés à une inhibition de l'AICAR transformylase, ce qui induit une accumulation intracellulaire d'AICAR (5-amino-imidazole-4-carboxamide ribonucléotide). Il en résulte une accumulation d'adénosine extracellulaire qui exerce des effets anti-inflammatoires sur les polynucléaires neutrophiles (inhibition de l'adhésion aux cellules épithéliales, de la production de leucotriène B₄ et de TNF α) et sur les monocytes/macrophages (inhibition de l'expression de TNF, IL 6 et IL 8, augmentation l'IL 10 et de l'IL-1 ra) (12-13).

Il est important de rappeler que le méthotrexate est absorbé dans le jéjunum proximal avec un pic de concentration plasmatique maximale 1 à 2 heures après l'ingestion et qu'il est éliminé par voie rénale. Il existe de grandes variations intra et interindividuelles de la biodisponibilité du méthotrexate lorsqu'il est pris par voie orale.

III. Le méthotrexate en monothérapie dans la maladie de crohn

Le méthotrexate n'a pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement de la maladie de crohn. Pourtant, son efficacité dans cette maladie a été démontrée depuis longtemps par plusieurs études. Dès 1995, Feagan et al ont publié les résultats d'un essai contrôlé randomisé en double aveugle comparant le méthotrexate, à la dose de 25 mg par semaine par voie intramusculaire, à un placebo, chez 141 patients ayant une MC activecorticodépendante qui devaient suivre un schéma de décroissance forcé en corticoïdes. Au terme des 16 semaines de l'essai, les proportions de malades en rémission clinique sans corticoïdes étaient de 39,4 % avec le méthotrexate et de 19,1 % avec le placebo ($p = 0,025$) (6). Il faut ajouter que l'effet du traitement était plus net chez les patients qui avaient le niveau de corticodépendance le plus élevé (39 % versus 10 % ; $p = 0,003$). Par la suite, même groupe a testé l'efficacité de cette molécule en traitement d'entretien de la maladie de crohn, à la dose de 15 mg par semaine, chez des malades mis en rémission avec le méthotrexate qui étaient randomisés pour poursuivre le traitement ou bien recevoir un placebo. A nouveau, le méthotrexate était supérieur au placebo en terme de maintien de la rémission à la semaine 40 ($p = 0,04$) (5). Ces travaux ont été confirmés depuis par plusieurs études rétrospectives, à commencer par une série française (14). C'est pourquoi les dernières recommandations de l'Européen

Crohn'sColitis Organisation (ECCO) préconisent le recours au méthotrexate en cas de maladie de Crohncorticodépendante avec un haut niveau de preuve (grade B) (15).

L'étude de Oren (16), publiée en 1997 est un essai randomisé versus placebo ou 6-mercaptopurine mené en Israël. Les patients avaient une maladie active lors de l'inclusion, et devaient avoir reçu des corticoïdes pendant au moins quatre mois au cours de l'année précédente. La posologie du méthotrexate, donné par voie orale, n'était que de 12,5 mg par semaine; ce traitement était comparé au placebo ou à la 6-mercaptopurine (50 mg par jour). Quarante-deux patients ont été inclus : après 9 mois, il n'y avait pas de différence entre les trois groupes concernant le taux de rémission (score d'Harvey Bradshaw <3) sans corticoïdes et le taux de rechute après la rémission.

L'étude de Arora (17), publiée en 1999, n'a inclus que 33 patients, actifs malgré la prise d'au moins 10 mg/j de prédnisone ou inactifs avec plus de 15 mg/j. Les patients étaient randomisés entre placebo ou méthotrexate par voie orale à la posologie de 15 mg par semaine augmentée jusqu'à 22,5mg, selon la réponse clinique. Il n'y avait pas de différence significative, au terme des trois mois de l'étude, entre le groupe placebo (12 échecs/15) et le groupe méthotrexate (6/13; p=0,14). La puissance de cet essai est trop faible pour permettre des conclusions.

L'étude espagnole de Mate-Jiménez (17) publiée en 2000, a comparé le méthotrexate par voie orale (15 mg/semaine), à la 6-mercaptopurine (1,5mg/kg/j) et au 5-ASA (3 g/j), chez des patients ayant une maladie de Crohn (n=38) corticodépendante (impossibilité de diminuer la dose à moins de 20 mg/j et CDAI>200 ou au moins deux rechutes au cours des 6 derniers mois). Les patients

entrés en rémission à 30 semaines recevaient ensuite un traitement d'entretien à dose réduite (10 mg/semaine de méthotrexate et 1 mg/kg/j de 6-mercaptopurine). A 30 mois, il n'y avait pas de différence significative entre le groupe méthotrexate (80% de rémission) et le groupe 6-mercaptopurine (94%) mais une différence était observée avec le groupe 5-ASA (14% ; $p < 0,01$). A 2 ans, les taux étaient de 67 %, 53% et 0 % ($p < 0,001$ avec le 5-ASA).

Une étude plus récente est un essai italien conduit par Ardizzone (18), publié en 2003 et comparant en simple aveugle le méthotrexate (25mg/ semaine), initialement administré par voie intraveineuse (3 mois) puis donné par voie orale, à l'azathioprine (2 mg/kg/j). A l'inclusion, les patients recevaient au moins 10 mg/j de corticoïdes depuis au moins quatre mois, avec au moins une tentative d'arrêt au cours des deux derniers mois; ils étaient tous actifs. Après 3 mois 44% des patients traités par méthotrexate étaient en rémission comparée à 33% dans le groupe azathioprine (non significatif); après 6 mois, les taux étaient de 56% et 63% (non significatif).

A côté de ces études contrôlées, on trouve dans la littérature plusieurs séries rétrospectives (19) ou études prospectives non contrôlées (19-20) rapportant une efficacité du méthotrexate dans la maladie de Crohn. Ces études indiquent un taux de rémission sans corticoïdes compris entre eux 30 et 80 % après trois à six mois, selon le critère de jugement utilisé. Chez les patients ayant atteint la rémission, on observe une diminution progressive de l'efficacité du traitement avec le temps, les taux de rémission à 2 ou 3 ans étant compris entre 20 et 50%. Ces séries indiquent que le méthotrexate peut être utilisé avec succès chez des patients réfractaires à l'azathioprine. Quelques études, incluant un faible nombre de patients (19-21), indiquent que le méthotrexate semble efficace dans les formes fistulisantes, avec

des résultats voisins de ceux observés avec les thiopurines.

Deux nouvelles séries récemment mises à jour ont démontré l'efficacité du méthotrexate à la dose de 25 mg administrée une fois par semaine pour l'induction d'une rémission suivi de 15 mg par semaine pour le maintien de cette rémission chez les patients atteints de maladie de crohn (22–23).

Hausmann et al (24) ont réalisé une étude rétrospective portant sur 63 patients atteints de maladie de crohn traités par méthotrexate par voie orale ou parentérale dans un centre de soins tertiaire allemand sur une durée moyenne de 100 semaines (intervalle de 2 à 364 semaines). Pendant l'induction, les patients recevaient soit une monothérapie par méthotrexate ou une bithérapie par méthotrexate associé soit à l'Infliximab soit aux corticoïdes et la rémission clinique a été obtenue chez 79 % des patients après 3 mois. La probabilité de maintenir la rémission à une dose de 25 mg de méthotrexate par semaine était de 90 %, 71 % et 63 % après 1, 2 et 3 ans respectivement.

Seinen et al (25) ont mené une étude dans 3 centres de soins tertiaires aux Pays Bas portant sur 174 patients atteints de maladie de crohn qui ont reçu du méthotrexate en monothérapie après échec de l'azathioprine et ils ont signalé un bénéfice clinique dans 63 %, 47 % et 20 % après 1, 2 et 5 ans de traitement respectivement.

IV. Le méthotrexate en monothérapie dans la rectocolite hémorragique

Les données disponibles dans la rectocolite hémorragique sont moins nombreuses. Un essai contrôlé mené par Oren (8), comparable à celui conduit dans la maladie de Crohn (mais sans groupe recevant la 6-mercaptopurine), s'est avéré négatif avec une posologie de 12,5mg/semaine donné par voie orale. L'étude de Mate-Jiménez (17) incluait également 34 patients ayant une rectocolite hémorragique, et montre à 30 semaines un taux de rémission de 58% vs 79% pour la 6mercaptopurine (NS) et 25% pour le 5-ASA (NS), et après 2 ans de 14% vs 64% ($p < 0,001$) et 0% (NS).

La plus large étude rétrospective a été réalisée en utilisant une base de données de prescription médicamenteuse intéressant une cohorte portant sur 22762 patients atteints de rectocolite hémorragique (système de santé des anciens combattants) entre 2001 et 2011 (27). Quarante-et-un patients atteints d'une rectocolite hémorragique ont été identifiés et qui étaient traités soit par méthotrexate par voie orale (75 % ; dose moyenne de 14 mg par semaine) soit par méthotrexate par voie parentérale (25 % ; dose moyenne de 25 mg par semaine). Après 15 mois de suivi, 37 % des patients avec traitement par voie orale et 30 % des patients avec traitement parentérale ont pu arrêter la prédnisone.

Les 2 essais contrôlés randomisés publiés à ce jour sont négatifs. Alors que la première étude menée par un groupe israélien utilisait des doses non optimales de méthotrexate et une administration orale, l'essai METEOR du GETAID publiée récemment suivait le même schéma d'administration que pour la maladie de Crohn (25 mg hebdomadaires par voie

parentérale). Malgré cette posologie à priori plus optimale, l'objectif principal de l'essai METEOR, qui était le taux de malades en rémission sans corticoïdes à la semaine 16, n'était pas atteint : 31,7 % avec le méthotrexate versus 19,6 % avec le placebo ($p = 0,15$) (26). La preuve de l'efficacité du méthotrexate dans le traitement de la rectocolite hémorragique en monothérapie n'est pas donc établie.

V. Le méthotrexate en combothérapie

Le méthotrexate constitue le socle du traitement des rhumatismes inflammatoires. Ainsi, au cours de la polyarthrite rhumatoïde, l'AMM des anti-TNF stipule que ces molécules doivent être initiées après échec du méthotrexate et en association avec celui-ci, afin d'améliorer leur efficacité et de réduire leur immunogénicité.

En gastroentérologie, les données publiées sur le méthotrexate sont beaucoup moins nombreuses que celles sur l'azathioprine. Selon des modalités voisines de l'essai SONIC, un essai contrôlé randomisé en double aveugle a comparé l'efficacité d'une association Infliximab + méthotrexate à l'Infliximab en monothérapie au cours de la MC.A la semaine 50, il n'existait aucune différence entre les 2 bras de traitement (28). Il n'existe donc pas d'avantage en termes d'efficacité à associer le méthotrexate à l'Infliximab, ni probablement aux autres anti-TNF.

La deuxième raison pour prescrire du méthotrexate en combothérapie avec une biothérapie est de prévenir l'immunogénicité de la molécule, qui concerne plus particulièrement les anti-TNF et qui conduit à la perte de réponse au traitement en raison de la formation d'anticorps anti médicament. L'effet protecteur du méthotrexate semble ici d'une ampleur comparable à celui observé avec l'azathioprine (29).

De plus, des travaux menés en rhumatologie suggèrent que cet effet immunologique serait dose-dépendant, la dose la plus efficace étant celle de 15 mg par semaine (30). Enfin, chez des patients traités en monothérapie par anti-TNF, qui se sont secondairement immunisés et ont perdu de ce fait le bénéfice du traitement, le méthotrexate, tout comme l'azathioprine, paraît capable de restaurer le bénéfice

du traitement, en faisant disparaître les anticorps anti-médicament et en rétablissant des taux plasmatiques adéquats (31).

VI. Les effets indésirables du méthotrexate

Le méthotrexate à faible dose est utilisé depuis plusieurs décennies dans le traitement de maladies inflammatoires digestives, rhumatismales ou systémiques. C'est l'immunosuppresseur de première intention dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, une maladie plus fréquente que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. On dispose donc d'un recul suffisant pour évaluer sa tolérance.

Les effets indésirables du méthotrexate sont les suivants : nausées, vomissements, fatigue, diarrhée, pneumopathie, fibrose hépatique, cytopénie, infections, effet tératogène.

Les effets indésirables graves sont rares. La pneumopathie immunoallergique doit être connue des prescripteurs et des patients. Une toux ou une dyspnée doivent conduire à l'arrêt momentané du méthotrexate et à une consultation auprès d'un pneumologue. Le plus souvent, il ne s'agit pas d'une pneumopathie due au méthotrexate, mais d'une broncho-pneumopathie infectieuse. La gravité potentielle des pneumopathies dues au méthotrexate justifie une attitude prudente et nécessite l'administration des corticoïdes.

Le méthotrexate peut favoriser l'augmentation des enzymes hépatiques chez 3 à 33 % des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin traités par méthotrexate et nécessite l'arrêt du traitement dans environ 6 à 8 % des cas (25-33). Les recommandations d'arrêt du traitement reposent sur la durée et la valeur absolue d'ascension des enzymes hépatiques.

Le risque de fibrose hépatique est faible chez les malades qui ne présentent pas d'autres facteurs d'hépatopathie. C'est ainsi que, dans une étude effectuée chez 518 patients traités avec de petites doses de méthotrexate pour une maladie inflammatoire et qui ont bénéficié d'un Fibroscan® et d'un FibroTest™, 44 patients (8,5 %) avaient des résultats suggérant une fibrose hépatique sévère (32). Les facteurs de risque de cette fibrose hépatique étaient un indice de masse corporelle supérieur à 28 kg/m², une consommation élevée d'alcool, un diabète et la stéatose hépatique non liée à l'alcool. Ni la durée d'utilisation du méthotrexate ni la dose cumulative n'étaient associées avec un Fibroscan® ou un FibroTest™ anormalement élevés (32). Cependant, la fibrose hépatique associée au méthotrexate est rarement observée chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et de polyarthrite rhumatoïde, mais elle est plus souvent observée chez les patients atteints de psoriasis et traités par méthotrexate (34). Dans le passé, il était recommandé de réaliser une ponction biopsie hépatique après une dose cumulée de 1500 mg de méthotrexate. Ces recommandations étaient basées sur avis d'experts et ont été révisées pour les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et de polyarthrite rhumatoïde (35). Les recommandations actuelles préconisent la réalisation d'une biopsie hépatique chez les patients atteints de psoriasis et traités par méthotrexate après une dose cumulée de 1500 mg en présence de facteur de risque (Surpoids, diabète, alcoolisme, stéatose hépatique non liée à l'alcool) ou après une dose cumulée de 3500 mg à 4000 mg en absence de facteur de risque (36). Aucune biopsie du foie n'est recommandée chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin car plusieurs études confirment l'absence d'association entre la dose cumulée du méthotrexate et le développement d'une fibrose hépatique ou une cirrhose (32, 37, 38, 39). Le risque

de développer une cirrhose induite par le méthotrexate est très bas car aux Etats-Unis, seulement 117 patients ont développé une cirrhose sur 158907 patients traités par méthotrexate soit 0.07 % (40, 41).

Le risque de lymphome a été évalué chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, et il n'a pas été observé d'excès de risque associé à l'utilisation du méthotrexate (42). Toutefois, quelques cas de lymphomes non hodgkiniens ont été décrits chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (42).

Au total, il y a peu d'effets indésirables graves chez les patients traités par méthotrexate à faible dose. Point important, la toxicité du méthotrexate est majorée chez les malades ayant une insuffisance rénale, laquelle contre-indique l'emploi de cette molécule (43).

Les effets indésirables mineurs tels que les nausées, les vomissements et la fatigue sont fréquents au cours du traitement par le méthotrexate. C'est ainsi que, dans l'essai de B.G. Feagan et al. (6), 17 % des malades inclus dans le bras méthotrexate l'ont arrêté en raison d'effets indésirables (versus 2 % dans le bras placebo). Dans la pratique, les effets indésirables mineurs peuvent être en partie maîtrisés. La prescription systématique d'acide folique (5 à 10 mg/sem) 48 heures après l'injection de méthotrexate améliore sa tolérance. Les antiémétiques peuvent réduire l'intensité et la fréquence des nausées. Enfin, chez les malades répondeurs, le passage à la voie orale et la répartition en 2 prises hebdomadaires (plutôt qu'une seule) améliorent la tolérance du méthotrexate.

Selon la méta-analyse Cochrane établie à partir des données de rhumatologie, les malades traités par le méthotrexate ont un risque d'infection légèrement accru (RR = 1,3 ; IC95 : 1,0-1,6) (44). Il s'agissait alors surtout d'infections respiratoires.

Il n'existe aucun risque connu de cancer associé à la prise de méthotrexate.

Le principal problème lié à l'utilisation du méthotrexate est son potentiel tératogène. C'est la seule vraie limite de la prescription de ce produit, et cela aussi bien chez les femmes que chez les hommes en âge de procréer. Une contraception efficace est indispensable tout au long du traitement. Chez l'homme, le méthotrexate doit être arrêté au moins 3 mois avant la conception, ce qui correspond au cycle de la spermatogenèse. Chez la femme ayant un désir de procréer, les recommandations émises par le Centre de référence sur les agents tératogènes (LECRAT ; <http://www.lecrat.org>) ont été revues récemment. La demi-vie d'élimination plasmatique du méthotrexate étant de 3 à 4 heures, le médicament est donc éliminé du compartiment plasmatique en une vingtaine d'heures. En théorie, une conception est donc possible environ une journée après la fin du traitement.

D'autres effets secondaires peuvent être rarement observés : sécheresse ou éruption cutanée, photosensibilisation, céphalées, vertiges, troubles neurosensoriels.

VII. Contres indications

En raison de son potentiel tératogène, le méthotrexate est contre indiqué pendant la grossesse et aussi pendant l'allaitement.

Les contres indications relatives d'un traitement par méthotrexate sont la préexistence d'une maladie du foie (exemple : hépatite B ou C) et les affections associés avec NAFLD comme le diabète et l'obésité (IMC supérieur à 30).

En outre, une fonction rénale altérée, une consommation excessive d'alcool, un état d'immunodépression, une leucopénie ou une thrombopénie cliniquement significative, une infection active et un patient non compliant sont des contres indications à un traitement par méthotrexate (45, 46).

VIII. Interactions médicamenteuses

En raison de son métabolisme et de son élimination rénale, il existe de nombreuses interactions médicamenteuses avec le méthotrexate à connaitre. Les associations avec le cotrimoxazole, la phénylbutazone, l'acide acétylsalicylique – à l'exception des faibles doses antiagrégantes – sont contre-indiquées; celles avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antibiotiques tels que les pénicillines ou la ciprofloxacine, et tous les médicaments néphrotoxiques sont déconseillés.

IX. Le méthotrexate en pratique

1. Bilan pré-thérapeutique

Avant de débiter le méthotrexate, il faut informer le patient de ses risques et de l'importance de la surveillance (une fiche à destination des patients rédigée par le GETAID est disponible sur site). Il faut insister sur la nécessité d'une contraception et sur les conséquences en cas de grossesse accidentelle.

Il faut rappeler en préambule que, avant d'instaurer un traitement par

méthotrexate, un bilan lésionnel de la maladie (MICI) est indispensable, comme pour tous les autres traitements de fond des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Le bilan pré thérapeutique initial doit comporter au moins un hémogramme, un bilan hépatique, une fonction rénale, un dosage de l'acide folique et un dosage des β HCG chez la femme en âge de procréer. La réalisation des sérologies virales, le dépistage de la tuberculose latente et l'évaluation non invasive de la fibrose (par Fibroscan ou tests sanguins) sont optionnels.

2. Dose et voie d'administration

Lorsque le méthotrexate est utilisé en monothérapie, la posologie initiale recommandée est de 25 mg par semaine par voie injectable (intramusculaire ou sous-cutanée) pour des raisons de biodisponibilité. La dose peut ensuite être réduite à 15 mg par semaine au bout de 3 mois chez les patients répondeurs, toujours par voie parentérale. Lorsque le méthotrexate est associé à une biothérapie dans le seul objectif de prévenir la formation d'anticorps spécifiques, une dose de 15 mg par semaine semble suffisante. Même si la pharmacocinétique du médicament est moins bonne qu'avec la voie injectable, l'administration orale est alors possible car elle peut améliorer la tolérance du traitement (47, 48).

3. Supplémentation en folates

Une Supplémentation orale en acide folique ou folinique est indispensable tout au long du traitement par méthotrexate, dans l'objectif d'en réduire les effets secondaires. La dose préconisée est de 5 mg d'acide folique 1 à 2 jours par semaine, excepte celle de la prise du méthotrexate.

4. Suivi paraclinique

Au cours du premier mois, on conseille de réaliser une numération, une CRP et des tests hépatiques tous les 7–10 jours; par la suite, les contrôles sont espacés tous les mois, puis tous les deux ou trois mois. En cas d'anomalie biologique hépatique, si celles-ci sont modérées ($<3 \times N$), on peut se contenter d'une surveillance et/ou diminuer la posologie.

Le dosage sanguin du méthotrexate est possible. Dans une étude ayant comparé deux doses de méthotrexate (15 et 25mg/semaine en SC), des taux stables étaient obtenus en 6 à 12 semaines (17). Les taux n'étaient pas différents chez les répondeurs et les non répondeurs. Cette mesure n'est donc pas effectuée en pratique.

CONCLUSION

Le méthotrexate est un immunosuppresseur peu coûteux dont l'efficacité a été prouvée depuis plus de 20 ans chez les patients atteints de la maladie de Crohn.

Actuellement, le méthotrexate est de plus en plus utilisé en association avec les biothérapies pour prévenir l'immunogénicité de ces molécules.

La place du méthotrexate dans la rectocolite hémorragique reste limitée après les résultats de l'étude française METEOR du GTAID.

L'azathioprine et la 6-mercaptopurine restent, à l'heure actuelle, le traitement immunosuppresseur dont l'efficacité est la mieux établie dans les MICI et ils gardent leur place en première ligne. Le méthotrexate est prescrit en cas d'échec ou d'intolérance, avec les mêmes indications au cours de la maladie de Crohn ; sa place reste limitée dans la rectocolite hémorragique. Le schéma optimal (posologie, voie d'administration) n'est pas bien établi.

Les problèmes de tolérance restent un frein à son usage, même si la plupart des effets secondaires sont relativement peu sévères, à condition d'une surveillance rigoureuse.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

- [1]. Farber S. Chemotherapy in the treatment of leukemia and Wilms' tumor. *JAMA*. 1966;198:826-836.
- [2]. Benedek TG. Methotrexate: from its introduction to non-oncologic therapeuticsto anti-TNF-alpha. *ClinExpRheumatol*. 2010;28:S3-S8.
- [3]. Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD, et al. Methotrexate inducesclinical and histologic remission in patients with refractory inflammatorybowel disease. *Ann Intern Med*. 1989;110:353-356.
- [4]. Baron TH, Truss CD, Elson CO. Low-dose oral methotrexate in refractoryinflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 1993;38:1851-1856.
- [5]. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, et al. A comparison of methotrexatewith placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. NorthAmerican Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:1627-1632.
- [6]. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, et al. Methotrexate for the treatmentof Crohn's disease. The North American Crohn's study Group Investigators.*N Engl J Med*. 1995;332:292-297.
- [7]. Lemann M, Chamiot-Prieur C, Mesnard B, et al. Methotrexate for thetreatment of refractory Crohn's disease. *Aliment PharmacolTher*. 1996;10:309-314.
- [8]. Oren R, Arber N, Odes S, et al. Methotrexate in chronic active ulcerativecolitis: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Gastroenterology*.1996;110:1416-1421.
- [9]. Herfarth HH, Long MD, Isaacs KL. Methotrexate: underused and ignored? *Dig Dis*. 2012;30(suppl 3):112-118.
- [10]. Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management

- of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2011;60:571–607.
- [11]. Dassopoulos T, Sultan S, Falck-Ytter YT, et al. American Gastroenterological Association Institute technical review on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF-alpha biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2013;145:1464–1478.e1–1478.e5.
- [12]. Cronstein BN, Naime D, Ostad E. The anti-inflammatory mechanism of methotrexate. Increased adenosine release at inflamed sites diminishes leukocyte accumulation in an in vivo model of inflammation. *J Clin Invest* 1993; 92: 2675–82.
- [13]. Smolenska Z, Kaznowska Z, Zarowny D, Simmonds HA, Smolenski RT. Effect of methotrexate on blood purine and pyrimidine levels in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 997–1002.
- [14]. Lémann M, Zenjari T, Bouhnik Y et al. Methotrexate in Crohn's disease: long-term efficacy and toxicity. *Am J Gastroenterol* 2000;95(7):1730–4.
- [15]. Gomollón F, Dignass A, Annese V et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 1: diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis* 2017 Jan;11(1):3–25
- [16]. Oren R, Moshkowitz M, Odes S, Becker S, Keter D, Pomeranz I, et al. Methotrexate in chronic active Crohn's disease: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2203–9.
- [17]. Mate-Jimenez J, Hermida C, Cantero-Perona J, Moreno-Otero R. 6-Mercaptopurine or méthotrexate added to prednisone induces and

- maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Eur J GastroenterolHepatol* 2000; 12: 1227–33.
- [18]. Ardizzone S, Bollani S, Manzionna G, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G. Comparison between methotrexate and azathioprine in the treatment of chronic active Crohn's disease: a randomised, investigator-blind study. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 619–27.
- [19]. Soon SY, Ansari A, Yaneza M, Raoof S, Hirst J, Sanderson JD. Experience with the use of low-dose methotrexate for inflammatory bowel disease. *Eur J GastroenterolHepatol*. 2004; 16: 921–6.
- [20]. Baron TH, Truss CD, Elson CO. Low dose oral methotrexate in refractory inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1851–6.
- [21]. Mahadevan U, Marion JF, Present DH. Fistula response to methotrexate in Crohn's disease: a case series. *Aliment PharmacolTher* 2003; 18: 1003–8.
- [22]. McDonald JW, Wang Y, Tsoulis DJ, et al. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;8:CD003459.
- [23]. Patel V, Wang Y, MacDonald JK, et al. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;8: CD006884.
- [24]. Hausmann J, Zabel K, Herrmann E, et al. Methotrexate for maintenance of remission in chronic active Crohn's disease: long-term single-center experience and meta-analysis of observational studies. *InflammBowel Dis*. 2010;16:1195–1202.
- [25]. Seinen ML, Ponsioen CY, de Boer NK, et al. Sustained clinical benefit and

- tolerability of methotrexate monotherapy after thiopurine therapy in patients with Crohn's disease. *Clin GastroenterolHepatol*. 2013;11:667–672.
- [26]. Carbonnel F, Colombel JF, Filippi J et al. Methotrexate is not superior to placebo for inducing steroid-free remission, but induces steroid-free clinical remission in a larger proportion of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2016;150(2):380–8.
- [27]. Khan N, Abbas AM, Moehlen M, et al. Methotrexate in ulcerative colitis: a nationwide retrospective cohort from the Veterans Affairs Health Care System. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:1379–1383.
- [28]. Feagan BG, McDonald JW, Panaccione R et al. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014;146(3):681–8.
- [29]. Vermeire S, Noman M, Van Assche G et al. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007;56(9):1226–31.
- [30]. Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis* 2012;71(11):1914–5.
- [31]. Ungar B, Kopylov U, Engel T et al. Addition of an immunomodulator can reverse antibody formation and loss of response in patients treated with adalimumab. *Aliment PharmacolTher* 2017;45(2):276–82.
- [32]. Laharie D, Seneschal J, Schaefferbeke T et al. Assessment of liver fibrosis with transient elastography and FibroTest in patients treated with methotrexate for chronic inflammatory diseases: a case-control

- study. *J Hepatol* 2010;53(6):1035–40
- [33]. Fournier MR, Klein J, Minuk GY, et al. Changes in liver biochemistry during methotrexate use for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1620–1626.
- [34]. Maybury CM, Jabbar-Lopez ZK, Wong T, et al. Methotrexate and liver fibrosis in people with psoriasis: a systematic review of observational studies. *Br J Dermatol*. 2014;171:17–29.
- [35]. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, et al. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2006;130:940–987.
- [36]. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, et al. Methotrexate and psoriasis: 2009 national psoriasis foundation consensus conference. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:824–837.
- [37]. Te HS, Schiano TD, Kuan SF, et al. Hepatic effects of long-term methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:3150–3156.
- [38]. Fraser AG, Morton D, McGovern D, et al. The efficacy of methotrexate for maintaining remission in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:693–697.
- [39]. Laharie D, Zerbib F, Adhoute X, et al. Diagnosis of liver fibrosis by transient elastography (FibroScan) and non-invasive methods in Crohn's disease patients treated with methotrexate. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:1621–1628.
- [40]. Conway R, Low C, Coughlan RJ, et al. Risk of liver injury among

- methotrexate users: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Semin Arthritis Rheum*. [published online ahead of print May 19, 2015]. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.05.003.
- [41]. Dawwas MF, Aithal GP. End-stage methotrexate-related liver disease is rare and associated with features of the metabolic syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:938-948.
- [42]. Mariette X, Cazals-Hatem D, Warszawski J, Liote F, Balandraud N, Sibilia J. Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France. *Blood* 2002;99(11):3909-15.
- [43]. Rheumatoid arthritis clinical trial archive group. The effect of age and renal function on the efficacy and toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis. Rheumatoid Arthritis Clinical Trial Archive Group. *J Rheumatol* 1995;22(2):218-23.
- [44]. Lopez-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Shea B et al. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD000957
- [45]. Visser K, Katchamart W, Loza E, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E initiative. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1086-1093.
- [46]. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, et al. Methotrexate and psoriasis: 2009 national psoriasis foundation consensus conference. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:824-837.

- [47]. Wilson A, Patel V, Chande N et al. Pharmacokinetic profiles for oral and subcutaneous methotrexate in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37(3):340-5.
- [48]. Turner D, Doveh E, Cohen A et al. Efficacy of oral methotrexate in paediatric Crohn's disease: a multicentre propensity score study. *Gut* 2015;64(12):1898-904.