



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES**

# **Polyarthrite rhumatoïde**

**Traitements de fond (synthèse des résumés  
des caractéristiques des produits)**

**Septembre 2007**

## Traitements de fond de la PR

Le traitement de fond de la PR s'oppose au traitement symptomatique. Il a pour objectif de contrôler l'activité de la maladie, de prévenir les poussées de cette dernière, un handicap et l'atteinte radiologique.

On trouvera dans le tableau 1 pour chacun des traitements de fond leur nom, leur posologie, leur forme galénique, les indications et contre-indications. Pour d'autres informations complémentaires sur les recommandations pour la pratique clinique, il faudra se référer au site de l'Afssaps : <http://www.afssaps.sante.fr>.

Les biothérapies (adalimumab, étanercept, infliximab) et les ciclosporines nécessitent une prescription hospitalière initiale d'une durée de 6 mois. Pour les biothérapies, il s'agit de médicaments d'exception devant être prescrits par un médecin spécialisé (la notion de rhumatologue ou interniste étant uniquement précisée pour l'étanercept et l'adalimumab).

Les modalités d'administration de ces produits ne nécessitent pas une hospitalisation en dehors de l'infliximab dont le mode d'administration parentéral nécessite une prise en charge hospitalière.

L'évaluation de la réponse est préconisée à 12 semaines pour les biothérapies et elle est attendue à 12 semaines pour les ciclosporines.

L'Afssaps a établi une recommandation de la prévention et la prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF $\alpha$ , disponible en cliquant sur le lien suivant :

<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/tnf/tnf.htm>.

Il est fortement recommandé de se référer au RCP du produit et au site de l'AFSSAPS<sup>1</sup> car les anti-TNF alpha font l'objet d'une surveillance attentive en pharmacovigilance et les RCP des produits actuellement disponibles en France sont régulièrement mis à jour, notamment, au niveau des rubriques 4.4 (précautions d'emploi et mises en garde spéciales) et 4.8 (effets indésirables). Des libellés spécifiques mentionnant les risques d'infections opportunistes, de syndromes lymphoprolifératifs et de tumeurs malignes ont ainsi été approuvés.

Il est également fortement recommandé de se rendre sur le site internet de L'EMEA.

En effet, le suivi de sécurité d'emploi des anti-TNF est un dossier en perpétuelle évolution. Ainsi, les libellés actuels des RCP sont susceptibles d'être à nouveau modifiés. Il est rappelé que ces produits sont tous enregistrés au niveau européen et que toute modification du RCP nécessite un consensus avec l'ensemble des Etats Membres de l'Union européenne. Enfin, les autorisations de mise sur le marché de l'ensemble des médicaments enregistrés par la voie de la procédure centralisée sont disponibles sur le site Internet de l'Agence Européenne du Médicament (EMA)<sup>2</sup>.

Le tableau 2 décrit les indications thérapeutiques dans l'indication PR en 2007.

Le tableau 3 présente une synthèse d'éléments de surveillance et des précautions d'emplois de méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine extraits des RCP 2007.

---

<sup>1</sup> Source internet : <http://agmed.sante.gouv.fr/>

<sup>2</sup> Source Internet : <http://www.emea.eu.int>

**Tableau 1 : Les traitements de fond : posologie, indication et contre-indications.**

<b>Tableau 1. Posologie, indication et contre-indications</b>			
Traitement	Forme galénique Posologie	Indication	Contre-indications
<b>ARAVA® léflunomide</b>	Cp 10, 20, 100 mg 10 à 20 mg par jour	La polyarthrite rhumatoïde active, en tant que traitement de fond.	Hypersensibilité au léflunomide (notamment antécédent de syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell ou érythème polymorphe) ou à l'un des excipients. Insuffisance hépatique. État d'immunodéficience grave, par exemple patients atteints du sida. Dysfonction médullaire grave, ou une anémie, une leucopénie, une neutropénie, ou une thrombopénie profonde d'origine autre que la polyarthrite rhumatoïde ou le rhumatisme psoriasique. Infections graves. Insuffisance rénale modérée à sévère, hypoprotéinémie sévère. Femmes enceintes ou en âge de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive fiable pendant le traitement par le léflunomide et aussi longtemps que les taux plasmatiques du métabolite actif du léflunomide sont supérieurs à 0,02 mg/l. Grossesse, femmes en cas d'allaitement.
<b>ENBREL® étanercept 4 flacons et seringues</b>	1 SC 25 mg 2 fois/sem 1 SC 50 mg/sem	Seul ou en association avec le MTX dans la PR modérément à sévèrement active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le MTX. PR sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traitée par le MTX.	Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Septicémie ou risque de septicémie. Un traitement ne devrait pas être initié chez des patients ayant une infection évolutive, y compris les infections chroniques ou localisées.
<b>HUMIRA® adalimumab 2 seringues</b>	1 SC 40 mg/2 sem 1 SC 40 mg/sem si monothérapie	PR modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le MTX, est inadéquate. PR sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le MTX (NR).	Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. Tuberculose évolutive ou autres infections sévères telles que sepsis et infections opportunistes. Insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA classes III/IV).
<b>METHOTREXATE BELLON® Cp Injectable</b>	Cp 2,5 mg  Injectable IM	Formes sévères, actives de PR de l'adulte 7,5 à 15 mg/semaine Paliers progressifs de 2,5	Allergie connue au MTX ou à l'un des excipients du produit. Insuffisance rénale sévère. Atteinte hépatique sévère.

Polyarthrite rhumatoïde  
Traitements de fond (synthèse des résumés des caractéristiques des produits)

<b>Tableau 1. Posologie, indication et contre-indications</b>			
Traitement	Forme galénique Posologie	Indication	Contre-indications
	5 mg, 25 mg	à 5 mg/sem pendant 4-6 semaines. Si échec partiel ou inefficacité, augmentation par paliers de 2,5 à 5 mg à partir du 3 <sup>e</sup> mois sans dépasser 25 mg/semaine.	Insuffisance respiratoire chronique. Grossesse, allaitement, femmes et hommes en âge de procréer et ne prenant pas de contraception fiable. Phénytoïne ou fosphénytoïne à visée prophylactique, vaccin contre la fièvre jaune, probénécide, triméthoprim (seul ou associé au sulfaméthoxazole), salicylé si dose MTX supérieure à 15 mg. Phénylbutazone. En cas d'hypersensibilité ou d'intolérance au gluten, en raison de la présence d'amidon de blé.
<b>MÉTOJECT® MTX</b>	SC ou IM 7,5 mg 10 mg 15 mg 20 mg 25 mg  Avis pour la commission de la transparence en cours	PR active et sévère de l'adulte	Allergie connue au MTX ou à l'un des excipients du produit. Insuffisance hépatique. Insuffisance rénale (clairance < 20 ml/min). Anomalies préexistantes de la crase sanguine, telles qu'hypoplasie de la moelle osseuse, leucopénie, thrombocytopénie ou anémie importante. Infections sévères, aiguës ou chroniques, telles que la tuberculose et l'atteinte par le VIH. Ulcères de la cavité buccale et maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive avérée. Grossesse, allaitement. Vaccination concomitante par des vaccins vivants.
<b>NÉORAL® ciclosporine 60 capsules (10 mg) (25 mg) (50 mg) (100 mg) SANDIMMUN® ciclosporine 50 capsules (25 mg) (50 mg) (100 mg)</b>	Dose initiale : 2,5 mg/kg/jour Dose max : 5 mg/kg/jour  Évaluation à 12 semaines Adaptation dose en fonction du rapport bénéfice/tolérance Association au CS à faibles doses et/ou aux AINS	Formes actives et sévères de PR en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de CI des traitements classiques, y compris le MTX	Absolues : hypersensibilité connue à la ciclosporine Millepertuis, stiripentol, bosentan, rosuvastatine. Relatives : érythromycine, nifédipine, diurétiques épargneurs de potassium, orlistat, sels de potassium.
<b>NOVATREX® méthotrexate (12 cp)</b>	Cp 2,5 mg 7,5 à 15 mg/sem Augmentation	PR	Insuffisance rénale sévère. Atteinte hépatique sévère, insuffisance hépatocellulaire. Insuffisance respiratoire chronique.

Polyarthrite rhumatoïde  
Traitements de fond (synthèse des résumés des caractéristiques des produits)

<b>Tableau 1. Posologie, indication et contre-indications</b>			
Traitement	Forme galénique Posologie	Indication	Contre-indications
<b>PLAQUENIL® hydroxychloroquine (30 cp)</b>	progressive par paliers de 2,5 à 5 mg/sem durant 4 à 6 semaines		Grossesse, allaitement. Vaccin contre la fièvre jaune, probénécide, triméthoprime (seul ou associé au sulfaméthoxazole), phénylbutazone, aspirine si dose MTX supérieure à 15 mg. Syndrome d'immunodéficience acquise. Allergie connue au MTX ou à l'un des excipients.
	Cp 200 mg 2 à 3 cp/jour en traitement d'attaque en 2 ou 3 prises puis 1 à 2 cp/jour en tt d'entretien en 1 ou 2 prises	Traitement symptomatique d'action lente de la PR	Rétinopathies. Hypersensibilité à la chloroquine ou à l'hydroxychloroquine ou à l'un des autres constituants de ce médicament. Allaitement. Enfant de moins de 6 ans.
<b>REMICADE® infliximab Flacon 100 mg</b>  <b>Délivrance hospitalière uniquement</b>	3 mg/kg IV 2 h S0, S2, S6, puis toutes les 8 semaines	PR en association avec le MTX	Patients atteints de tuberculose ou d'autres infections sévères telles que sepsis, abcès et infections opportunistes. Patients atteints d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère (NYHA classes III/IV). Patients ayant des ATCD d'hypersensibilité à l'infliximab, protéines murines ou à l'un des excipients.
<b>SALAZOPYRINE® sulfasalazine (100 cp)</b>	Cp 500 mg 2 g/jour Posologie atteinte au bout de 4 semaines par paliers hebdomadaires d'1 cp	PR	Hypersensibilité connue aux sulfamides et aux salicylés. Hypersensibilité connue à l'un des composants Déficit en G6PD : risque de déclenchement d'hémolyse. Prématurés et nouveau-nés en raison de l'immaturation de leurs systèmes enzymatiques. Porphyrie intermittente aiguë et porphyrie variegata.

<b>Tableau 2. Liste des traitements de fond indiqués dans la PR</b>	
Spécialité	Indication thérapeutique dans la PR
<b>REMICADE®</b>	<p>Polyarthrite rhumatoïde</p> <p>Remicade®, en association avec le méthotrexate, est indiqué pour la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les patients ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond, dont le méthotrexate, a été inappropriée ;</li> <li>- les patients ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le méthotrexate ni les autres DMARDs.</li> </ul> <p>Dans ces populations de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, mesuré par radiographie, a été démontré.</p>
<b>ENBREL®</b>	<p>Enbrel®, en association avec le MTX est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate (sauf contre-indications).</p> <p>Enbrel® peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du MTX est inappropriée.</p> <p>Enbrel® est également indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le méthotrexate.</p> <p>Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, il a été démontré qu'Enbrel®, utilisé seul ou en association avec le méthotrexate, ralentit l'évolution des dommages structuraux associés à la maladie, tels que mesurés par la radiographie.</p>
<b>HUMIRA®</b>	<p>Polyarthrite rhumatoïde</p> <p>Humira® en association au méthotrexate est indiqué dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le méthotrexate, est inadéquate ;</li> <li>- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate.</li> </ul> <p>Humira® peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée.</p> <p>Il a été montré qu'Humira ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au méthotrexate.</p>
<b>KINERET®</b>	<p>Kineret® est indiqué dans le traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le méthotrexate, chez les patients dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante.</p>
<b>ARAVA®</b>	<p>Le léflunomide est indiqué chez l'adulte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dans la polyarthrite rhumatoïde active, en tant que traitement de fond ;</li> <li>- dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif.</li> </ul> <p>Un traitement récent ou concomitant avec un autre traitement de fond hépatotoxique ou hématotoxique (par exemple le méthotrexate) peut entraîner un risque accru d'effets indésirables graves ; par conséquent, la mise en route d'un traitement par le léflunomide devra soigneusement évaluer ces notions de bénéfiques/risques.</p> <p>Par ailleurs, le remplacement du léflunomide par un autre traitement de fond, sans suivre la procédure de <i>wash-out</i> peut augmenter la possibilité de risques additifs d'effets indésirables, même longtemps après l'arrêt du léflunomide.</p>
<b>NOVATREX, ® 2,5 mg, comprimé</b>	Polyarthrite rhumatoïde
<b>MTX BELLON® injectable</b>	Formes sévères, actives de polyarthrite rhumatoïde de l'adulte
<b>METOJECT® 10 mg/ml, solution injectable</b>	Metoject est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active et sévère de l'adulte
<b>ACADIONE® 250 mg, comprimé (tiopronine)</b>	Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde

Polyarthrite rhumatoïde  
Traitements de fond (synthèse des résumés des caractéristiques des produits)

---

<b>Tableau 2. Liste des traitements de fond indiqués dans la PR</b>	
Spécialité	Indication thérapeutique dans la PR
<b>PLAQUENIL® 200 mg, comprimé (sulfate d'hydroxychloroquine)</b>	Traitement symptomatique d'action lente de la polyarthrite rhumatoïde
<b>SALAZOPIRINE® 500 mg, comprimé (sulfasalazine)</b>	En rhumatologie : polyarthrite rhumatoïde
<b>TROLOVOL® 300 mg, comprimé pelliculé (D-pénicillamine)</b>	Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde
<b>NEORAL 100 mg, capsule molle (ciclosporine)</b>	Formes actives et sévères de polyarthrite rhumatoïde en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indications des traitements classiques, y compris le méthotrexate.
<b>Allochrysine® injectable (sels d'or)</b>	Traitement symptomatique d'action lente des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment de la polyarthrite rhumatoïde

Tableau 3. Éléments de surveillance et précautions d'emplois de méthotrexate, léflunomide, et sulfasalazine extraits des RCP 2007

<b>LÉFLUNOMIDE</b>	<p><b>Réactions hépatiques</b> Il est donc indispensable de se conformer strictement aux recommandations de surveillance indiquées. <b>Les ALAT (SGPT) doivent être contrôlées avant le début du traitement par le léflunomide, puis avec la même régularité que la numération globulaire complète (toutes les 2 semaines) pendant les 6 premiers mois de traitement et ensuite toutes les 8 semaines.</b> <b>En cas d'élévation des ALAT (SGPT) entre 2 et 3 fois la limite supérieure de la normale, une diminution de la dose de 20 à 10 mg peut être envisagée et une surveillance doit être réalisée toutes les semaines.</b> Si l'élévation des ALAT (SGPT) persiste à plus de 2 fois la limite supérieure de la normale ou si les ALAT s'élèvent à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale, le léflunomide doit être arrêté et une procédure de <i>wash-out</i> doit être initiée. Il est recommandé de maintenir la surveillance des enzymes hépatiques après l'arrêt du traitement par le léflunomide, jusqu'à ce que les taux des enzymes hépatiques se soient normalisés. En raison des effets hépatotoxiques additifs possibles, il est recommandé d'éviter de consommer de l'alcool au cours d'un traitement par le léflunomide. Arava® est contre-indiqué chez les patients présentant une hypoprotéinémie sévère ou une insuffisance hépatique (cf. Contre-indications).</p> <p><b>Réactions hématologiques</b> <b>En même temps que les ALAT, une numération globulaire complète, comportant une numération et une formule leucocytaire et une numération plaquettaire, doit être réalisée avant le début du traitement par le léflunomide, puis toutes les 2 semaines pendant les 6 premiers mois, puis toutes les 8 semaines.</b> Chez les patients ayant une anémie, une leucopénie et/ou une thrombocytopénie préexistantes, ainsi que chez les patients présentant des anomalies de la fonction médullaire ou un risque d'insuffisance médullaire, le risque d'anomalies hématologiques est augmenté. Si de tels effets surviennent, une procédure de <i>wash-out</i> doit être envisagée (voir ci-dessous). En cas de réactions hématologiques sévères, y compris en cas de pancytopénie, Arava® et tout médicament immunosuppresseur associé doivent être arrêtés et une procédure de <i>wash-out</i> du léflunomide doit être débutée. Le risque lié à une association de traitements de fond, en particulier lors de traitements à long terme, est inconnu. Puisqu'une telle thérapeutique peut conduire à une toxicité additive ou même synergique (exemple : hépatotoxicité ou hématotoxicité), une association avec un autre traitement de fond (par exemple le méthotrexate) n'est pas souhaitable. Une attention particulière est nécessaire lorsque le léflunomide est administré avec des médicaments, autres que les AINS, comme la phénytoïne, la warfarine, la phencoumarone et le tolbutamide.</p> <p><b>Remplacement par d'autres traitements</b> Le léflunomide persistant longtemps dans l'organisme, son remplacement par un autre traitement de fond (par exemple par le méthotrexate) sans effectuer la procédure de <i>wash-out</i> (voir ci-dessous) peut présenter des risques additifs, même longtemps après l'arrêt du léflunomide (par exemple : interaction pharmacocinétique, toxicité spécifique d'organe). De même, un traitement récent par des médicaments hépatotoxiques ou hématotoxiques (par exemple : le méthotrexate) pourrait augmenter les effets secondaires ; aussi, l'instauration d'un traitement par le léflunomide doit être envisagée avec prudence, en prenant en compte ces aspects bénéfiques/risques et une surveillance plus attentive est recommandée au début du traitement de relais par le léflunomide.</p> <p><b>Réactions cutanées</b> En cas de stomatite ulcéreuse, l'administration de léflunomide doit être arrêtée. De très rares cas de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell ont été rapportés chez les patients traités par léflunomide. Dès qu'une réaction cutanée ou muqueuse est observée, conduisant à suspecter ce type de réactions graves, Arava® et tout autre médicament associé pouvant être mis en cause doivent être arrêtés et une procédure de <i>wash-out</i> doit être débutée immédiatement. Un <i>wash-out</i> complet du léflunomide est essentiel dans de tels cas. Dans de tels cas, une nouvelle exposition au léflunomide est contre-indiquée.</p> <p><b>Infections</b></p>
--------------------	---

Polyarthrite rhumatoïde  
Traitements de fond (synthèse des résumés des caractéristiques des produits)

	<p>Les médicaments à visée immunosuppressive, tels que le léflunomide, peuvent augmenter la susceptibilité des patients aux infections, y compris les infections opportunistes. Les infections peuvent être de nature plus sévère et, par conséquent, pourront nécessiter un traitement précoce et énergique. En cas de survenue d'une infection sévère non contrôlée, il pourrait s'avérer nécessaire d'interrompre le traitement par le léflunomide et d'accélérer son élimination par la procédure de <i>wash-out</i> décrite ci-dessous.</p> <p>Les patients ayant une réaction positive à la tuberculine doivent être étroitement surveillés en raison du risque de réactivation d'une tuberculose.</p> <p><b>Réactions respiratoires</b></p> <p>Des cas d'atteinte pulmonaire interstitielle ont été rapportés au cours du traitement par le léflunomide (cf. Effets indésirables). L'atteinte pulmonaire interstitielle peut conduire au décès, qui peut survenir de façon brutale au cours du traitement. La survenue de symptômes pulmonaires, tels que toux et dyspnée, peut être un motif d'arrêt de traitement et de mise en œuvre d'investigations appropriées.</p> <p><b>Pression artérielle</b></p> <p>La pression artérielle doit être contrôlée avant le début du traitement par le léflunomide puis de façon régulière.</p> <p><b>Procréation (recommandations chez l'homme)</b></p> <p>Les patients masculins devront être prévenus d'une possible toxicité fœtale transmise par le père. Il convient d'assurer une contraception efficace pendant le traitement avec le léflunomide.</p> <p>Il n'existe pas de données spécifiques sur le risque de toxicité fœtale d'origine masculine.</p> <p>Il n'a pas été conduit d'étude spécifique chez l'animal pour évaluer ce risque. Afin de réduire tout risque éventuel, les hommes souhaitant procréer devraient envisager d'interrompre le traitement par le léflunomide et de prendre de la colestyramine à la dose de 8 g, 3 fois par jour, pendant 11 jours, ou du charbon activé en poudre à la dose de 50 g, 4 fois par jour, pendant 11 jours.</p> <p>Dans chaque cas, les concentrations plasmatiques de l'A 77 1726 sont mesurées une première fois. Ensuite, les taux plasmatiques de l'A 77 1726 doivent être contrôlés après un délai d'au moins 14 jours. Si dans les deux dosages, les concentrations plasmatiques sont inférieures à 0,02 mg/l, et après une période d'attente d'au moins 3 mois, le risque de toxicité fœtale est très faible.</p> <p>Procédure de <i>wash-out</i> :</p> <p>Soit par administration de 8 g de colestyramine, 3 fois par jour, ou par administration de 50 g de charbon activé en poudre, 4 fois par jour. La durée d'une procédure de <i>wash-out</i> complète est habituellement de 11 jours.</p> <p>Cette durée peut être modifiée en fonction des éléments cliniques ou des paramètres biologiques.</p> <p><b>Lactose</b></p> <p>En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être administré en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.</p>
<p><b>MÉTHOTREXATE</b></p>	<p>Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du psoriasis de l'adulte et de l'arthropathie idiopathique juvénile, une surveillance biologique régulière pendant le traitement est nécessaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de l'état hématologique (NFS, plaquettes) : surveillance hebdomadaire pendant les 3 premiers mois, puis mensuelle ;</li> <li>- de l'état rénal (créatinine), de l'état hépatique (ALAT, albumine, bilirubine) : surveillance mensuelle.</li> </ul> <p><b>Lorsqu'il existe un risque de fibrose hépatique</b> (notamment chez les sujets traités pour un psoriasis), la nécessité d'une biopsie hépatique avant et durant le traitement par méthotrexate doit être évaluée en fonction des avancées scientifiques actuelles. L'évaluation doit différencier les patients sans facteurs de risque des patients avec facteurs de risque, tels que consommation excessive d'alcool, élévation persistante des enzymes hépatiques, antécédents personnels ou familiaux de maladie hépatique, diabète, obésité et exposition significative à des médicaments ou agents chimiques hépatotoxiques.</p> <p><b>En cas d'insuffisance rénale</b>, il convient d'arrêter le traitement par méthotrexate ou, si le méthotrexate est formellement indiqué, de diminuer les doses et d'accroître la surveillance des patients car il y a un risque de majoration de la toxicité du méthotrexate. Le traitement sera interrompu en cas de persistance des signes d'insuffisance rénale. En cas d'administration d'acide folique ou d'acide folinique, tenir compte du risque d'une diminution de l'efficacité du méthotrexate.</p> <p><b>Chez les patients tabagiques et/ou ayant des antécédents d'affections</b></p>

	<p><b>pulmonaires</b>, il est prudent de vérifier la fonction respiratoire avant la mise sous traitement.</p> <p><b>Le méthotrexate peut favoriser la survenue de complications infectieuses.</b> Il importe donc avant sa mise en route d'écarter la possibilité de foyer viscéral tout en surveillant leur survenue au cours du traitement.</p> <p>Le méthotrexate doit être utilisé avec précaution en cas <b>d'ulcérations digestives évolutives</b>.</p> <p>En raison des effets hépatotoxiques additifs possibles, il est recommandé d'éviter de consommer de l'alcool au cours du traitement.</p>
<b>SULFASALAZINE</b>	<p>. Concernant les atteintes hépatiques et les réactions d'hypersensibilité, il existe une possibilité de réaction croisée entre la mésalazine et la sulfasalazine.</p> <p>La sulfasalazine doit être administrée avec précaution et avec une surveillance particulière chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une insuffisance rénale sévères.</p> <p>Il est recommandé d'effectuer un contrôle biologique de l'hémogramme (avec numération des plaquettes) et des enzymes hépatiques avant l'instauration d'un traitement ; de surveiller de manière régulière ces données et, en cas d'interruption du traitement, de faire un nouveau contrôle avant toute reprise de la sulfasalazine.</p> <p>La fonction rénale sera vérifiée régulièrement (créatininémie, protéinurie), en début de traitement et à chaque reprise. Il est nécessaire d'assurer une ration hydrique importante.</p> <p>Les manifestations cutanées ou muqueuses imposent l'arrêt immédiat du traitement</p>