



Comment utiliser le méthotrexate dans les arthrites juvéniles idiopathiques et les maladies auto-immunes de l'enfant ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis d'experts

Depuis plus de 25 ans, dans les différents pays d'Europe comme en Amérique, les rhumatopédiatres utilisent le méthotrexate (MTX) à faible dose dans les arthrites juvéniles idiopathiques (AJI) d'évolution polyarticulaire, certaines connectivites et vascularites, certaines maladies auto-inflammatoires avec arthrites et les différents types d'uvéites de l'enfant^(1,2). Le MTX à faible dose a obtenu une AMM en janvier 2006 en France pour le traitement des AJI polyarticulaires réfractaires (www.medicament.gouv.fr), les autres utilisations du MTX restant sous la responsabilité du prescripteur.

Aujourd'hui le MTX à faible dose est le traitement de fond le plus fréquemment prescrit en 1^{ère} ligne dans les AJI d'évolution polyarticulaire toutes formes confondues ainsi que dans les uvéites pédiatriques^(3,4).

Son mode d'action n'est toujours pas parfaitement clair. Le MTX est un antagoniste de l'acide folique et inhibe la synthèse des bases puriques, mais son action immunomodulatrice / anti-inflammatoire à faible dose reposerait sur une voie indépendante de l'acide folique (accumulation d'adénosine ? effets épigénétiques ?)^(2,3).

Quelles indications ?

Le MTX est prescrit dans toutes les formes d'AJI selon la classification ILAR, et hors AMM, dans la plupart des uvéites pédiatriques, les dermatomyosites juvéniles, le lupus systémique juvénile avec atteinte articulaire, la sclérodemie localisée et la sclérodemie systémique juvénile dans sa phase inflammatoire, des vascularites avec atteinte articulaire, les maladies auto-inflammatoires avec arthrites. Le MTX est également prescrit en combinaison avec des biomédicaments pour améliorer l'efficacité thérapeutique et/ou inhiber l'apparition d'anticorps antiproduit, notamment avec l'adalimumab ou l'infliximab⁽⁵⁾.

Quelles preuves d'efficacité ?

1 - Dans les AJI

- L'efficacité dans les AJI est jugée sur les critères ACRPedi⁽⁶⁾ et/ou le JADAS⁽⁷⁾ qui prennent en compte des critères objectifs et subjectifs centrés sur le handicap du patient. Certains auteurs rappellent l'importance d'autres critères comme la diminution du nombre de visites chez le médecin, la diminution des coûts totaux, l'amélioration de la fonction articulaire et la réduction du nombre d'actes chirurgicaux de reconstruction articulaire⁽¹⁾.
- L'effet bénéfique du MTX est retardé d'au minimum 3 semaines après le début du traitement. L'efficacité optimale en ACRPedi30 est mesurée en général au 3^{ème} mois sous traitement, mais le plateau des réponses ACRPedi70 et au-delà au MTX n'est atteint qu'au terme de 12 mois d'évolution⁽⁸⁾.

- Le pourcentage d'enfants AJI **répondeurs** au MTX est diversement apprécié dans la littérature, dépendant étroitement des paramètres choisis pour évaluer la réponse au traitement ; il s'étend de 60-75 % dans l'essai de Ruperto et al⁽⁹⁾ à 30-50 % dans l'article de Schmeling et al⁽³⁾.
- Les preuves d'efficacité du MTX dans les AJI reposent sur 2 essais thérapeutiques randomisés contre placebo totalisant 165 AJI⁽¹⁰⁾ et un grand nombre de séries non contrôlées. L'un concerne 127 enfants avec AJI réfractaire randomisés et traités par MTX ou placebo pendant 6 mois. 63 % des AJI sous 10 mg/m² de MTX se sont améliorés sur un score composite (comprenant le nombre d'articulations douloureuses et raides, gonflées, actives, durée du dérouillage matinal) versus 36 % dans le groupe placebo⁽¹¹⁾. Les 2 essais poolés montraient une amélioration de 3 à 23 % sous MTX par rapport au placebo. Il était conclu que le MTX apportait une amélioration cliniquement significative supérieure à 20 % sur les paramètres « centrés sur le patient »⁽¹⁰⁾, en gardant à l'esprit le très faible nombre de malades inclus dans ces essais.
- L'efficacité du MTX varie **en fonction du type d'AJI**.
 - Les meilleures indications du MTX sont les formes oligoarticulaires étendues et polyarticulaires.
 - L'effet du MTX dans la forme systémique d'AJI n'est pas clair. Woo et al ont montré une amélioration significative sur 2/5 des variables du PRINTO core set (EVA patient et EVA médecin) et aucune amélioration sur le score systémique⁽¹²⁾. Il a été aussi suggéré que l'introduction précoce du MTX dans les AJI systémiques pourrait en améliorer l'évolution. Les recommandations américaines de traitement des AJI conseillent le MTX en traitement initial dans les AJI systémiques d'évolution articulaire ou lorsque les patients essentiellement systémiques conservent des arthrites actives en dépit des corticostéroïdes (CS), des inhibiteurs de l'IL-1 et de l'IL-6⁽¹³⁾. Par contre, il n'y a pas de place pour le MTX dans le traitement du syndrome d'activation macrophagique compliquant l'AJI systémique⁽¹³⁾.
 - Il n'y a pas de consensus sur la place du MTX dans le rhumatisme psoriasique juvénile, ni dans les formes périphériques ou axiales d'arthrites avec enthésite. Il n'y a pas d'essai évaluant l'efficacité du MTX dans ces formes les AJI⁽¹⁴⁾.
- L'efficacité structurale du MTX n'a jamais été clairement démontrée, les études étant non contrôlées. Il a été suggéré que l'introduction précoce du MTX pourrait ralentir l'évolution radiographique de la maladie. Il a été montré que dans les formes systémiques et polyarticulaires d'AJI, les altérations structurales en radiographie conventionnelle apparaissent dans les 2 premières années et dans les formes oligoarticulaires dans les 5 premières années⁽¹⁵⁾.
- Plusieurs équipes ont recherché des facteurs prédictifs de l'efficacité du MTX sur le versant pharmacogénétique. De nombreux gènes candidats ont été identifiés mais aucun n'a été validé pour le moment⁽¹⁶⁾.

● Les recommandations publiées

- Les recommandations allemandes et autrichiennes⁽¹⁷⁾ et espagnoles plus récentes et pragmatiques⁽¹⁸⁾ sur l'utilisation du MTX dans les AJI s'appuient sur la technique nominal group (NGT), sur une lecture approfondie de la littérature mondiale et sur les avis d'experts⁽¹⁸⁾.
- Les recommandations américaines de traitement des AJI répondent à une méthodologie différente des précédentes et rigoureuse. Elles ont été construites à partir de divers scénarii en partant de 4 situations cliniques : arthrite chronique d'au maximum 4 articulations ; arthrite chronique de plus de 4 articulations ; arthrite systémique avec évolution systémique prédominante ; arthrite systémique avec évolution articulaire prédominante. L'indication du MTX dépend dans chaque tableau du degré d'atteinte articulaire et de facteurs pronostics⁽¹⁹⁾.
- Nos recommandations (paragraphe En pratique) sont centrées sur l'utilisation du MTX en rhumatologie pédiatrique et sont basées sur une lecture approfondie et mise à jour de la littérature mondiale et sur les avis d'experts.

2 - Dans les uvéites

Il n'existe aucun essai randomisé contre placebo dans le traitement des uvéites pédiatriques avec le MTX.

- Le registre américain du CARRA décrit 92 enfants atteints d'uvéites idiopathiques traitées à 76 % par MTX dont la moitié par voie orale, l'autre moitié par voie SC. Le MTX est utilisé en pratique courante comme le DMARD de 1^{ère} ligne dans le traitement des uvéites pédiatriques idiopathiques⁽²⁰⁾.
- L'équipe allemande de Tappeiner et al démontre l'effet préventif du MTX sur la survenue d'uvéites dans les AJI⁽²¹⁾. Cet effet préventif était plus marqué si le MTX était initié tôt dans l'évolution de la maladie articulaire ou si le MTX était associé aux anti-TNF (essentiellement ETN dans cette étude). Elle confirme des données rétrospectives obtenues antérieurement chez 254 AJI⁽²²⁾. L'étude de Tappeiner et al indique que la prévalence des uvéites survenant chez des enfants traités par MTX représente **12,3 %** des AJI (nAJI=3512) dont 5,1 % dans la première année d'évolution des AJI. Elle confirme que la majorité des uvéites survient dans les 4 premières années des AJI⁽²³⁾. L'incidence des uvéites dans leur cohorte est de 5,9 % chez les 364 patients AJI traités par MTX + ETN, tandis qu'elle est de 1,4 % sous association MTX + ADA chez 64 patients.

Les facteurs prédictifs d'uvéites en analyse multivariée étaient

- (i) **le jeune âge** au début de l'AJI (OR=1,21 ; IC95 % 1,16-1,27 ; p <0,001),
- (ii) le diagnostic **d'arthrite avec enthésite** (OR=1,95 ; IC95 % 1,09-3,49 ; p=0,024),
- (iii) la **positivité des AAN** (OR=1,85 ; IC95 % 1,25-2,74 ; p=0,001), et
- (iv) un **JADAS-10 > 10** (OR=1,76 ; IC95 % 1,23-2,51 ; p=0,002);

dans le sous-groupe des oligoarthrites, l'âge < 3 ans et un JADAS-10 > 10 conféraient un risque d'uvéite de 33,9 % (OR=9,29 ; IC95 % 5,13-16,81 ; p < 0,001).

3 - Dans les dermatomyosites juvéniles (JDM)

L'étude américaine du CARRA a recensé les différents types de traitement proposés aux enfants atteints de dermatomyosite. Les cas typiques et répondeurs (141/167 patients), quel que soit le degré de sévérité, étaient tous traités par CS associé à un immunosuppresseur, le MTX étant le plus fréquemment utilisé⁽²⁴⁾.

L'étude internationale a évalué l'effet des différents traitements administrés aux JDM selon les critères du PRINTO sur une période de 2 ans. Il y avait 145 nouveaux patients JDM plus souvent traités par fortes doses de CS et MTX et 130 JDM en poussée plus souvent traitées par fortes doses de CS et ciclosporine A⁽²⁵⁾. L'analyse en ITT montre que seulement 1/3 des patients maintiennent le schéma thérapeutique prévu sur les 2 années du protocole.

4 - Dans les sclérodermies juvéniles

Dans la sclérodermie localisée, l'utilisation du MTX avec ou sans CS paraît efficace^(26, 27).

Dans la sclérodermie systémique, des scores pédiatriques d'activité, de sévérité, de dommage ont été créés et doivent être validés. Les traitements s'inspirent essentiellement des résultats obtenus chez les adultes, même si l'extrapolation à l'enfant est périlleuse⁽²⁷⁾.

Avec quelle tolérance ?

- Il faut garder à l'esprit que les études à très long terme sont nécessaires pour évaluer correctement le risque de cancers chez les enfants traités par MTX à faible dose, comme l'ensemble des immunosuppresseurs utilisés en rhumatologie pédiatrique. Pour autant, aucune alerte n'a été lancée jusqu'à présent.

- **Les effets indésirables (EI) du MTX à faible dose sont dose-dépendants :**

Les EI du MTX (dose-dépendants) ont été étudiés chez l'enfant.

Les plus fréquents sont :

- Gastro-intestinaux (dyspepsie, nausée, perte d'appétit, vomissements) parfois anticipatoires. La prévalence des troubles digestifs induits par le MTX et identifiés grâce au questionnaire validé MISS est de 41-50 % dans les cohortes hollandaises et allemandes^(28, 29). Ils sont clairement dose-dépendants et apparaissent pour un dosage > 10 mg/m²/semaine (p=0,002). L'intolérance est plus fréquente chez les patients ayant une durée d'évolution de l'AJI longue (4 ans), recevant le MTX depuis longtemps (médiane=2 ans), chez les patients plus jeunes (< 12 ans). Par ailleurs, il a été récemment montré que la forme SC du MTX n'était pas mieux tolérée que la forme orale⁽²⁹⁾.
- Hépatobiliaires avec l'élévation des transaminases.

Les EI moins fréquents sont :

- Digestifs (stomatite, aphtose buccale, diarrhées), céphalées, chute de cheveux, fatigue, Hématologiques (baisse significative des GB, des Lymphocytes, des PNN).

Les EI rares sont :

- Cutanés, respiratoires.

- **Les interactions médicamenteuses**

- Triméthoprim + Sulfaméthoxazole
- AINS : la vigilance s'impose car les AINS déplacent la fixation protéique des autres

médicaments et peuvent au moins en théorie, accroître le degré de toxicité du MTX
- Pénicilline A.

● **Les contre-indications**

- Hypersensibilité au MTX
- Grossesse (agent tératogène), allaitement
- Vaccins vivants atténués ; CI relative si l'on s'en tient aux recommandations européennes⁽³⁰⁾
- Insuffisances respiratoire, cardiaque, hépatique, rénale sévères et hypoplasie médullaire
- Infections chroniques graves.

En pratique clinique : nos recommandations pour l'initiation et suivi d'un traitement par MTX⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

1 - Le bilan pré-thérapeutique comprend :

- Examen clinique
- Respect des contre-indications en particulier test de grossesse, chez la jeune fille
- Respect des interactions médicamenteuses
- Limitation de la consommation d'alcool
- NFS Transaminases créatininémie et BU +/- HCV HBV HIV test tuberculique
- Mise à jour des vaccins.

● L'immunogénicité vaccinale est globalement bonne sous MTX, qu'il s'agisse de vaccins inactivés ou vivants atténués en rappels vaccinaux. Cependant la mémoire immunologique a tendance à diminuer chez les enfants ayant des maladies rhumatismales. Aussi les rappels vaccinaux doivent être effectués selon le calendrier vaccinal. Les rappels avec vaccins vivants atténués (ROR, VZV, fièvre jaune) doivent être considérés au cas par cas chez les patients sous MTX à faible dose, exception faite du vaccin BCG qui doit être contre-indiqué en cas d'immunodépression^(30, 31). Il a été montré que les vaccins à adjuvants n'entraînaient pas de poussée de la maladie rhumatismale sous-jacente⁽³⁰⁾.

● La prescription de MTX s'accompagne de la co-prescription d'acide folique/folinique qui est recommandée chez l'enfant ; l'acide folique/folinique améliore la tolérance du MTX (aphtose buccale, troubles digestifs, troubles hématologiques, élévation des transaminases)⁽³²⁾. Il n'y a pas de consensus concernant les modalités de prescription de l'acide folique/folinique ; les recommandations espagnoles proposent l'administration de 5 mg de folate 24h avant ou 24h après la prise de MTX une fois/semaine⁽¹⁸⁾.

2 - Le suivi chez l'enfant comprend :

- Le suivi du traitement par MTX : examen clinique, NFS, transaminases à 1 mois puis /3-4 mois ; à 1 mois de chaque augmentation de dose ; créatininémie et protéinurie sur échantillon 1x/an
En cas de transaminases > 2N, vérifier transaminases sans modifier la dose de MTX
En cas de transaminases > 3N, diminuer la dose de MTX et vérifier transaminases à 1 mois si > 3N, arrêter le MTX et rechercher d'autres causes d'augmentation des transaminases.
- Le suivi de la maladie : VS, CRP / 3-4 mois
- Les rappels vaccinaux.

Y a-t-il des facteurs prédictifs de l'intolérance digestive au MTX ? (Etudes de pharmacogénétique)

Le gène MTHFR n'est pas impliqué dans l'intolérance digestive au MTX⁽³³⁾. D'autres gènes ont été identifiés mais n'ont pas encore été validés^(16, 34).

Quelles modalités d'administration ?

● Dose

- Dose pour les AJI : 10-15 mg/m²/sem soit 0,3-0,6 mg/kg/sem (max : 25 mg/sem)⁽⁹⁾. Un essai international a montré que des doses plus élevées (30 mg/m²/sem) n'étaient pas plus efficaces que les doses usuelles (15 mg/m²/sem)⁽³⁵⁾.
- Dose pour les uvéites : 15 mg/m²/sem d'emblée⁽²⁾. L'expérience montre que les uvéites pédiatriques nécessitent dans la majorité des cas une intensification thérapeutique par rapport aux doses habituellement utilisées dans les AJI. Ceci justifie le choix de doses supérieures du MTX à celles utilisées pour les AJI dès l'instauration du traitement de fond.

● Voie d'administration

Voie orale pour les doses allant jusqu'à 15 mg/m²/sem. Il n'y a pas lieu d'augmenter progressivement les doses pour atteindre la dose souhaitée. Pour les doses > 15 mg/m²/sem, il est conseillé d'utiliser la voie sous-cutanée du fait d'une moindre biodisponibilité de la voie orale à forte dose⁽¹⁷⁾.

● Arrêt du MTX

L'usage recommande l'arrêt du MTX après en moyenne 6 mois de rémission complète (RC) sous traitement pour une AJI, compte-tenu de la littérature, mais beaucoup d'experts proposent une utilisation beaucoup plus prolongée. Une étude internationale a montré que les résultats étaient équivalents que l'on attende 6 ou 12 mois de RC avant arrêt⁽³⁶⁾. Cependant, le taux de rechute après arrêt est en moyenne supérieur à 50 %.

Conclusion

Le MTX est un excellent médicament avec une balance bénéfice/risque avantageuse. Il mérite amplement sa place de traitement de fond de **1^{ère} ligne dans le traitement de fond des AJI et des uvéites pédiatriques**. Le maintien du MTX pose des problèmes au long cours du fait de l'intolérance digestive qui touche en moyenne un enfant sur 2. Cela justifie pleinement de mieux comprendre les mécanismes qui conduisent à l'intolérance digestive.

Références

1. Singesen BH, Goldbach-Mansky R. Methotrexate in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis and other pediatric rheumatoid and non-rheumatic disorders. *Rheum Dis Clin North Am*. 1997;23:811-40.
2. Ramanan AV, Whitworth P, Baildam EM. Use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child*. 2003;88:197-200.
3. Schmeling H, Horneff G, Benseler SM, Fritzler MJ. Pharmacogenetics: can genes determine treatment efficacy and safety in JIA? *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:682-90.

4. Henderson LA, Zurakowski D, Angeles-Han ST et al. Medication use in juvenile uveitis patients enrolled in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;14:9.
5. Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1914-5.
6. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1202-9.
7. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61:658-66.
8. Albarouni M, Becker I, Horneff G. Predictors of response to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014;12:35.
9. Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V et al. A randomized trial of methotrexate in medium versus higher doses in children with juvenile idiopathic arthritis who failed on standard dose. *Ann Rheum Dis* 2002;61:60.
10. Takken T, Van Der Net J, Helder PJ. Methotrexate for treating juvenile idiopathic arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD003129.
11. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the USA-USSR double-blind, placebo-controlled trial. The PRCSG and the CCSG. *N Engl J Med.* 1992;326:1043-9.
12. Woo P, Southwood TR, Prieur AM et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1849-57.
13. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2499-512.
14. Tse SM, Burgos-Vargas R, Colbert RA. Juvenile spondyloarthritis treatment recommendations. *Am J Med Sci.* 2012;343:367-70.
15. Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. *Rheumatology* 2002;41:1428-35.
16. van Dijkhuizen EH, Wulffraat NM. Prediction of methotrexate efficacy and adverse events in patients with juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014;12:51.
17. Niehues T, Horneff G, Michels H et al. Evidence-based use of methotrexate in children with rheumatic diseases: a consensus statement of the Working Groups Pediatric Rheumatology Germany (AGKJR) and Pediatric Rheumatology Austria. *Rheumatol Int.* 2005;25:169-78.
18. Calvo I, Antón J, López Robledillo JC et al. Recommendations for the use of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis. *An Pediatr (Barc).* 2016;84:177.e1-8.
19. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63:465-82.
20. Henderson LA, Zurakowski D, Angeles-Han ST et al. Medication use in juvenile uveitis patients enrolled in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;14:9.
21. Tappeiner C, Schenck S, Niewerth M et al. Impact of Antiinflammatory Treatment on the Onset of Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis: Longitudinal Analysis From a Nationwide Pediatric Rheumatology Database. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68:46-54.
22. Papadopoulou C, Kostik M, Bohm M et al. Methotrexate therapy may prevent the onset of uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr* 2013;163:879-84.
23. Guillaume S, Prieur AM, Coste J, Job-Deslandre C. Long-term outcome and prognosis in oligoarticular onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1858-65.
24. Stringer E, Bohnsack J, Bowyer SL et al. Treatment approaches to juvenile dermatomyositis across North America: the CARRA JDM treatment survey. *J Rheumatol.* 2010;37:1953-61.
25. Hasija R, Pistorio A, Ravelli A et al. Therapeutic approaches in the treatment of juvenile dermatomyositis in patients with recent-onset disease and in those experiencing disease flare: an international multicenter PRINTO study. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3142-52.
26. Zulian F, Cuffaro G, Sperotto F. Scleroderma in children: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25:643-50.
27. Foeldvari I. Update on juvenile systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17:18.

28. Bulatović M, Heijstek MW, Verkaaik M et al. High prevalence of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: development and validation of a methotrexate intolerance severity score. *Arthritis Rheum.* 2011;63:2007-13.
29. van Dijkhuizen EH, Pouw JN, Scheuern A et al. Methotrexate intolerance in oral and subcutaneous administration in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional, observational study. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34:148-54.
30. Groot N, Heijstek MW, Wulfraat NM. Vaccinations in paediatric rheumatology: an update on current developments. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17:46.
31. Pileggi GS, de Souza CB, Ferriani VP. Safety and immunogenicity of varicella vaccine in patients with juvenile rheumatic diseases receiving methotrexate and corticosteroids. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:1034-9.
32. Ravelli A, Migliavacca D, Viola S et al. Efficacy of folinic acid in reducing methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1999;17:625-7.
33. Scheuern A, Fischer N, McDonald J et al. Mutations in the MTHFR gene are not associated with Methotrexate intolerance in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;14:11.
34. van Dijkhuizen EH, Bulatović Čalasan M, Pluijm SM et al. Prediction of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: a prospective, observational cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2015;13:5.
35. Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2191-201.
36. Foell D, Wulfraat N, Wedderburn LR et al. Methotrexate withdrawal at 6 vs 12 months in juvenile idiopathic arthritis in remission: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2010;303:1266-73.