

Congrès – Journées Dermatologiques de Paris

Méthotrexate dans le psoriasis : 1^{re} ligne de traitement systémique en 2019

Compte rendu rédigé par E. BRENAUT
Service de Dermatologie, CHU de BREST.

Dans le cadre des JDP, le laboratoire Medac a organisé un symposium sur la place du méthotrexate dans le traitement du psoriasis auquel participaient les Prs Manuelle Viguié, Denis Jullien et Carle Paul. Nous en rapportons un résumé.

Méthotrexate dans le psoriasis : une efficacité démontrée

D'après la communication du Pr Denis Jullien (Hôpital Édouard Herriot, Lyon).

Le méthotrexate (MTX) fête cette année son 60^e anniversaire. Cette molécule a été développée en 1950 et utilisée comme agent thérapeutique dans le psoriasis dès 1958. Les mécanismes d'action sont nombreux et débattus.

La biodisponibilité du MTX varie selon le mode d'administration (oral ou sous-cutané). Des études dans la polyarthrite rhumatoïde ont montré que, pour une dose de méthotrexate supérieure à 15 mg par voie orale, la concentration

sanguine n'augmentait pas, contrairement à la voie sous-cutanée qui est donc à privilégier [1].

Les études ont essentiellement évalué le MTX comme bras contrôle de traitements biologiques. Dans une méta-analyse récente, le PASI 75 était atteint chez 45,2 % des patients aux semaines 12-16 [2]. L'étude METOP est le 1^{er} essai randomisé contrôlé de qualité évaluant contre placebo le MTX chez 120 patients avec un psoriasis modéré à sévère [3]. La dose

de départ était de 17,5 mg en voie sous-cutanée avec possibilité d'augmenter la posologie à 22,5 mg en cas de réponse insuffisante. À la semaine 16, le PASI 75 était obtenu chez 41 % des patients sous MTX *versus* 10 % des patients sous placebo ($p = 0,0026$). Le PASI 90 était obtenu chez 18 % des patients sous MTX. La réponse était rapide et durable. Les événements indésirables sévères étaient rares. Les effets secondaires les plus fréquents étaient digestifs et l'augmentation des transaminases.

Méthotrexate dans le psoriasis : les recommandations du groupe Psoriasis de la SFD 2018

D'après la communication du Pr Manuelle Viguié (Hôpital Robert Debré, Reims).

Le groupe Psoriasis (GrPso) de la SFD a émis récemment des recommandations pour le traitement du psoriasis [4]. Chez le patient psoriasique sans comorbidité, le MTX et la photothérapie sont les traitements systémiques conventionnels à initier en 1^{re} intention. La ciclosporine est recommandée lorsqu'une réponse rapide est souhaitée. L'acitrétine a une place limitée, réservée

aux cas de contre-indication de ces trois autres traitements.

Le MTX est également indiqué en 1^{re} ligne de traitement en présence de certaines comorbidités : antécédent de cancer guéri, sclérose en plaques, insuffisance cardiaque, maladie inflammatoire chronique intestinale, risque d'athérosclérose, obésité. En cas de rhumatisme

psoriasique, le MTX est recommandé selon l'EULAR en cas d'atteinte périphérique mais pas axiale.

Certaines situations nécessitent des précautions d'emploi : consommation alcoolique excessive, pathologie hépatique (cirrhose, fibrose), hépatite virale active non contrôlée, désir de procréer, insuffisance rénale (DFG 30-60 mL/min :

adaptation de dose; DFG < 30 mL/min: contre-indiqué).

Parmi les autres formes cliniques de psoriasis, le MTX est recommandé en 1^{re} intention dans les psoriasis palmo-plantaire non pustuleux, unguéal et du cuir chevelu. Dans les psoriasis pustuleux palmoplantaire, pustuleux généralisé et érythrodermique, la ciclosporine est recommandée.

La dose de départ de MTX varie selon l'âge et la fonction rénale, elle est comprise entre 7,5 et 15 mg par semaine, en voie orale ou sous-cutanée.

En entretien, la dose maximale hebdomadaire ne doit pas dépasser 25 mg. Une prise de 5 mg d'acide folique 24 heures après la prise du MTX est recommandée. Enfin, l'association avec un anti-TNF α ou des UVB est possible.

Le bilan préthérapeutique comporte l'hémogramme, le bilan hépatique, la créatininémie, l'albuminémie, le test de grossesse, les sérologies VIH, VHB, VHC ainsi qu'une radiographie thoracique et une échographie hépatique. Le suivi comporte le dosage régulier de l'hémogramme, du bilan hépatique et de la créatininémie. La surveillance hépatique fait appel au dosage du procollagène III tous les 6 à 12 mois ou à un FibroScan tous les 1 à 2 ans.

Méthotrexate dans le psoriasis : l'essentiel pour optimiser votre pratique – cas cliniques

D'après la communication du Pr Carle Paul (Hôpital Larrey, Toulouse).

Pour poser l'indication du traitement, l'évaluation est multidimensionnelle. Les éléments à prendre en considération sont :

- les symptômes (notamment le prurit);
- la sévérité;
- la localisation (exemple des organes génitaux externes, des ongles);
- l'atteinte articulaire;
- la résistance ou non-adhérence aux traitements topiques;
- l'impact psychologique et social.

Il est important de noter le jour de la prise sur l'ordonnance. La voie injectable doit être préférée dans plusieurs situations : à partir d'une dose de 20 mg, efficacité insuffisante ou troubles digestifs. Une surveillance accrue sera effectuée dans

différentes situations : âge > 65-70 ans, insuffisance rénale (DFG < 45 mL/min), dose supérieure à 15 mg et si apparition de macrocytose, anémie, cytopénie ou lymphopénie au cours du traitement. L'association au triméthoprime sulfaméthoxazole (Bactrim[®]) est contre-indiquée et celle aux AINS à éviter (diminution de la clairance rénale du MTX).

La toxicité propre du MTX est rare, mais il est essentiel de dépister certains facteurs de risque : âge > 60 ans, consommation d'alcool, diabète de type 2, obésité, stéatose hépatique non alcoolique, hépatite virale, insuffisance rénale, macrocytose. En cas de facteurs de risque, un FibroScan peut être fait et répété tous les 1 à 3 ans (arrêt du MTX si score > 7,5 kPa).

Les vaccins recommandés sont le DTP, le vaccin anti-grippal et contre le pneumocoque. Les vaccins vivants sont contre-indiqués (BCG, fièvre jaune...). Deux études en rhumatologie ont montré que la capacité d'immunisation était un peu diminuée lors du traitement par MTX. Il est par conséquent conseillé de ne pas prendre le MTX pendant les 2 semaines suivant la vaccination anti-grippale [5].

Le MTX est tératogène et embryotoxique. Chez les femmes, une contraception est recommandée lors du traitement et 1 mois après l'arrêt. Chez les hommes, il faut éviter la conception pendant les 3 mois suivant l'arrêt du traitement.

Bibliographie

1. SCHIFF M, WEINBLATT ME, VALENTE R *et al.* Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis*, 2014;73:86-94.
2. WEST J, OGSTON S, FOERSTER J. Safety and Efficacy of Methotrexate in Psoriasis: A Meta-Analysis of Published Trials. *PLoS One*, 2016;11:e0153740.
3. WARREN RB, MROWIETZ U, VON KIEDROWSKI R *et al.* An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP). *Lancet*, 2017;389:528-537.
4. AMATORE F, VILLANI AP, TAUBER M *et al.* on behalf of the Psoriasis Research Group of the French Society of Dermatology. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults, *JEADV (in press)*.
5. PARK JK, LEE YJ, SHIN K *et al.* Impact of temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks on immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*, 2018;77:898-904.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.