Congrès – Journées Dermatologiques de Paris

Place du méthotrexate dans les recommandations du groupe de recherche sur le psoriasis de la Société Française de Dermatologie

Compte rendu rédigé par C. Velter
Service de Dermatologie, Hôpital Henri Mondor, CRÉTEIL.

Le groupe de recherche sur le psoriasis de la Société française de dermatologie a publié cette année les premières recommandations françaises sur la prise en charge du psoriasis modéré à sévère [1, 2] **avec l'objectif de proposer des algorithmes actualisés.**
Lors d'un symposium organisé dans le cadre des dernières JDP, le Dr Florent Amatore a passé en revue plusieurs situations cliniques en précisant pour chacune d'elles la place du méthotrexate.

Prise en charge du patient avec un psoriasis en plaque modéré à sévère sans comorbidité

La photothérapie et le méthotrexate sont ici recommandés en première intention, tout comme la ciclosporine si un contrôle rapide du psoriasis est nécessaire. L'acitrétine peut être prescrite en cas de contre-indication à ces molécules.

L'efficacité du méthotrexate a été évaluée dans différents essais *versus* placebo et l'analyse globale des résultats montre [3-5] :
– à la semaine 16 : PASI75 : 45 %, PASI90 : 18 %, ACR20 : 41 % ;
– une efficacité à long terme PASI75 : 73 % à la 52e semaine ;
– un maintien de l'efficacité dans le temps puisque, à 3 ans, 30 % des patients sont toujours traités

Prise en charge du patient psoriasique avec des comorbidités

16 comorbidités ou situations particulières ont été analysées. Voici quelques exemples :

- Maladies inflammatoires chroniques intestinales : le méthotrexate peut être prescrit dans le cadre d'une collaboration étroite avec le gastro-entérologue.

- Patient avec un risque cardiovasculaire : le méthotrexate peut aussi être prescrit et, là encore, il convient d'impliquer le cardiologue.

- Patient avec un antécédent de cancer : il n'y pas de surrisque de cancer pour le méthotrexate, à l'exception des carcinomes cutanés (mais dans les études les patients avaient également été traités par photothérapie). Il faudra évidemment impliquer l'oncologue du patient.

- Patient avec une maladie démyélinisante : il n'y a pas de contre-indication du méthotrexate, qu'il faudra préférer dans cette indication après discussion avec le neurologue.

- Patient avec un VIH : il n'y pas de risque particulier concernant l'utilisation du méthotrexate, mais il faudra veiller à optimiser le traitement antirétroviral et à contrôler le risque d'infection opportuniste en partenariat avec le spécialiste.

- Patient avec un diabète : il n'y a pas de contre-indication formelle mais il faudra être vigilant car il y a une augmentation du risque de fibrose hépatique, du risque infectieux et du risque de toxicité médullaire chez les patients ayant une atteinte rénale.

Congrès – Journées Dermatologiques de Paris

• Patient avec une hépatite virale : il convient d'éviter le méthotrexate pour ne pas rajouter un risque d'hépatotoxicité.

• Enfin, le méthotrexate est contre-indiqué en cas de grossesse.

Prise en charge du patient avec un rhumatisme psoriasique

Les auteurs ont proposé une modification et une actualisation de l'algorithme de l'EULAR en y ajoutant les anti-IL17 et l'aprémilast [1, 2]. Ainsi, le méthotrexate y garde la même place centrale en 1re intention en cas d'échec aux AINS, sauf chez les patients dont le rhumatisme est surtout axial ou en cas d'enthésites sévères [1, 2].

Prise en charge du patient avec un psoriasis dans des formes particulières

• Psoriasis unguéal : le méthotrexate est le meilleur traitement systémique de 1re intention [3].

• Psoriasis pustuleux généralisé ou pustuleux palmoplantaire : les autres traitements sont *a priori* plus performants mais le méthotrexate reste une alternative.

• Psoriasis du cuir chevelu ou psoriasis érythrodermique : les données de la littérature ne sont pas assez nombreuses et robustes pour émettre des recommandations spécifiques. Ces patients devraient donc être traités comme les patients avec un psoriasis en plaque, pour lesquels le méthotrexate est à proposer en priorité.

Recommandations pour la prescription du méthotrexate

Avant de prescrire le méthotrexate, il est nécessaire de rechercher et de traiter une infection active ou chronique, des signes d'insuffisance hépatique ou respiratoire, un éthylisme chronique et des facteurs de risque de fibrose hépatique. Un bilan paraclinique standard (***tableau I***) sera réalisé, sans oublier de doser l'albumine car, en cas d'hypoalbuminémie, il y a un risque de toxicité. Pour évaluer la fibrose hépatique, il convient d'effectuer un dosage du procollagène 3 et un fibroscanner, en sachant que le dosage du procollagène 3 n'est pas remboursé et peut être perturbé par une intoxication tabagique ou la prise d'AINS. Un fibroscanner est conseillé en cas d'obésité pour avoir une valeur de référence avant le traitement. Sur le plan des vaccinations, on recommandera le vaccin contre l'hépatite B, la grippe et le pneumocoque, les vaccins vivants étant contre-indiqués. Enfin, il faudra éviter une chirurgie lourde durant les 48 h suivant la prise de méthotrexate.

	Bilan clinique	Bilan paraclinique
Avant	Évaluation objective de la maladie (PASI/PGA/BSA/rhumatisme/DLQI) – Infections – Signes d'insuffisance hépatique et respiratoire, alcoolisme – Traitements concomitants – Vaccinations	– NFS, bilan hépatique, créatinine, albumine, test de grossesse, – Sérologies HBV, HCV, VIH, – Radiographie du thorax, échographie hépatique
Pendant	Effets indésirables : fatigue, signes digestifs, aphtes, signes de cirrhose ou d'insuffisance respiratoire, toux persistante	– NFS : S1, S2, S4, puis tous les 3 mois – BH : S2, S4, puis tous les 3 mois – Créatinine : S4, puis tous les 3 mois – Évaluation de la fibrose hépatique : PIIIP tous les 6-12 mois ou Fibroscan tous les 12-24 mois

Tableau I : Bilan clinique et paraclinique à réaliser lors de l'initiation et du suivi du méthotrexate

Certaines recommandations doivent être systématiquement rappelées aux patients :
– contraception chez la femme et chez l'homme jusqu'à 1 jour après la fin du traitement pour les femmes et jusqu'à 3 mois pour les hommes ;
– écrire le jour de prise sur l'ordonnance et bien insister sur la prise hebdomadaire ;
– expliquer clairement les signes précoces d'effets indésirables : fatigue, vomissements, fièvre, ulcération des muqueuses… Les effets indésirables obligeant à l'arrêt du traitement sont en pratique rares.

Schéma posologique

• Dose d'initiation : elle est généralement comprise entre 7,5 mg et 17,5 mg/semaine, *per os* ou sous-cutanée. Dans l'étude METOP, la posologie de départ était de 17,5 mg en sous-cutané pour atteindre 22,5 mg/semaine au bout de 8 semaines si le PASI50 n'était pas atteint [3]. Une supplémentation par acide folique 5 mg/semaine *per os* 24 h après la prise du méthotrexate est indispensable. Enfin, aucune dose test n'est nécessaire ni adaptation de la posologie au poids du patient. La forme sous-cutanée diminue la fréquence et l'intensité des effets indésirables gastro-intestinaux mais elle n'a pas montré de supériorité d'efficacité par rapport au traitement *per os*.

• Dose d'entretien : dose minimale efficace entre 5 mg/semaine et 25 mg/semaine. L'arrêt après une certaine dose cumulée est inutile mais il faudra surveiller l'apparition de signes précoces de survenue d'une fibrose hépatique.

Conclusion

Le méthotrexate est un bon traitement de 1re ligne du psoriasis avec une balance bénéfice/risque évaluée comme très satisfaisante après 60 ans de recul. C'est un traitement peu onéreux et facile à prescrire par tous les dermatologues.

BIBLIOGRAPHIE

1. Amatore F, Villani A-P, Tauber M *et al.* Groupe de recherche sur le psoriasis de la Société française de dermatologie. [French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults]. *Ann Dermatol Venereol*, 2019;146:429-439. https://doi.org/10.1016/j.annder.2019.03.005.
2. Amatore F, Villani A-P, Tauber M *et al.* Psoriasis Research Group of the French Society of Dermatology (Groupe de Recherche sur le Psoriasis de la Société Française de Dermatologie). French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*, 2019;33:464-483. https://doi.org/10.1111/jdv.15340.
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): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*, 2017;389:528–37. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32127-4.
4. West J, Ogston S, Foerster J. Safety and Efficacy of Methotrexate in Psoriasis: A Meta-Analysis of Published Trials. *PloS One*, 2016;11:e0153740. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153740.
5. Otero ME, van den Reek JM, Seyger MM *et al.* Determinants for drug survival of methotrexate in patients with psoriasis, split according to different reasons for discontinuation: results of the prospective MTX-CAPTURE. *Br J Dermatol*, 2017;177:497–504. https://doi.org/10.1111/bjd.15305.

16es JIRD

Jeudi 15 et vendredi 16 octobre 2020

Palais des Congrès – Versailles