



## Comment utiliser le méthotrexate dans le psoriasis ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis d'experts

### Indications

Le méthotrexate est le traitement systémique le plus souvent prescrit dans le psoriasis en plaques. Même si dans l'AMM, le MTX est indiqué dans le psoriasis en plaques étendu et résistant aux thérapeutiques classiques (photothérapie, acitrétine), un très large consensus place le MTX comme un recours possible en première intention dans les formes modérées à sévères. Un psoriasis est considéré comme modéré à sévère en cas de score PASI > 10 ou de surface cutanée atteinte > 10 % avec un score DLQI (échelle de retentissement sur la qualité de vie) > 10, ou dans au moins une des situations particulières suivantes : atteinte des zones visibles, de la majeure partie du cuir chevelu, des régions palmoplantaires, d'au moins 2 ongles, en cas de prurit important, de plaque récalcitrante, ou d'atteinte génitale<sup>(1)</sup>. Le MTX possède également une indication dans le psoriasis érythrodermique et le psoriasis pustuleux généralisé selon l'AMM.

### Posologie

La dose cible efficace est plus élevée que dans les indications rhumatologiques et sera comprise généralement entre 15 et 25 mg/semaine. La première administration de MTX peut se faire soit d'emblée à la posologie cible efficace, soit à faible dose, ou « dose test », entre 2,5 et 10 mg selon les différentes recommandations, afin de dépister en particulier l'exceptionnelle mais redoutable pancytopenie idiosyncrasique (plus fréquente au cours du premier mois)<sup>(2-4)</sup>. Cette dose test est particulièrement recommandée en cas d'altération de la fonction rénale ou chez le sujet âgé<sup>(5)</sup>. En cas de bonne tolérance, la posologie peut être alors augmentée d'emblée à son maximum, ou progressivement de manière hebdomadaire en 1 mois, jusqu'aux doses cibles efficaces comprises généralement entre 15 et 25 mg/semaine. La dose maximale recommandée est de 25 mg/semaine<sup>(6)</sup>. Il n'y a pas de durée limitée du traitement par MTX. Le traitement peut être poursuivi en continu, tant que les tolérances hépatique et hématologique le permettent. En cas de désir de grossesse chez la femme, la contraception doit être poursuivie jusqu'à la fin du cycle suivant l'arrêt du MTX et la conception est possible dès l'arrêt de la contraception. Chez l'homme il est conseillé d'attendre au moins 3 mois entre l'arrêt du MTX et la conception<sup>(7)</sup>.

### Voie d'administration

Le MTX peut être administré soit par voie orale, sous forme de comprimés de 2,5 mg ou 10 mg, soit par voie sous-cutanée (seringues ou stylos pré-remplis), cette forme ayant largement supplanté la voie intramusculaire.

En l'absence de données robustes permettant de confirmer la supériorité d'une voie d'administration par rapport à une autre dans le psoriasis, le choix d'un traitement initial sous forme *per os* est à privilégier pour sa simplicité<sup>(4)</sup>. En cas de réponse insuffisante, ou de

mauvaise tolérance (effets gastro-intestinaux en particulier), ou afin de garantir une meilleure observance, le changement par la forme sous cutanée peut être envisagé.

Les effets indésirables mineurs digestifs fréquemment observés au cours du traitement *per os*, comme les nausées, l'anorexie, peuvent être réduits en fractionnant les doses, en augmentant la supplémentation en folates, en conseillant une administration durant le repas ou le soir au coucher, ou en changeant pour une voie d'administration sous cutanée.

### Supplémentation en acide folique

Le consensus actuel est en faveur d'une supplémentation en acide folique qui permettrait de réduire les effets indésirables hématologiques, gastro-intestinaux et hépatiques. Il n'existe pas de schéma d'administration unique ou propre au psoriasis, différentes options d'administration sont possibles, par exemple 2 comprimés de 5 mg 48 heures après la prise de MTX.

### Efficacité

Les résultats de l'efficacité attendue du MTX sont dose-dépendants, avec une limite à 25 mg/semaine au-delà de laquelle on n'observe pas de gain d'efficacité. **Aux posologies situées entre 15 et 22,5 mg/semaine, une amélioration nette est obtenue par 60 à 73 % des patients qui atteignent le score PASI 75 entre 12 et 16 semaines** <sup>(8, 9, 10)</sup>.

Le coût du traitement par MTX est relativement modique en comparaison avec d'autres traitements systémiques du psoriasis ou les biomédicaments. Le prix de revient, hors surveillance, pour un traitement d'un mois *per os* se situe autour de 8,5 euros pour des posologies comprises entre 15 et 20 mg/semaine.

### Bilan pré-thérapeutique

Le bilan pré-thérapeutique est bien codifié et **ne diffère pas de celui prescrit en rhumatologie** : NFS, bilan rénal (urée, créatinémie), bilan hépatique (transaminases, PAL,  $\gamma$ GT, bilirubine), sérologies VHB/VHC, VIH, radio de thorax, vérification de la contraception,  $\beta$  HCG chez la femme en âge de procréer. Selon le contexte, on demandera une échographie hépatique (en cas d'antécédents ou de signes cliniques orientant vers une affection hépatique), ou le dosage de l'albumine (en cas de facteur de risque d'hypoalbuminémie, notamment chez le sujet âgé, ou de prise de médicaments à haute affinité pour l'albumine : barbituriques, co-trimoxazole, phénytoïne, probénécide, sulfamides...). Les patients aux antécédents de cancer cutané traité, ou à risque de cancer cutané (notamment ceux ayant reçu de nombreuses séances de photothérapie), ne constituent pas une population soumise à une réserve particulière pour la prescription du méthotrexate.

**En ce qui concerne le risque de toxicité hépatique, celui-ci semble plus fréquent chez les patients atteints de psoriasis que chez les patients suivis en rhumatologie. Cette différence est liée à une plus grande fréquence de sujets éthyliques chroniques, d'obèses et de stéatoses hépatiques non alcooliques chez les patients souffrant de psoriasis** <sup>(11, 12, 13)</sup>. Il est donc recommandé d'ajouter dans le bilan pré-thérapeutique des examens permettant la détection de la fibrose hépatique, qui sera suspectée en cas de modifications par rapport à une valeur initiale de référence, comme le procollagène III ou le fibroscan hépatique <sup>(4)</sup>.

### Surveillance sous traitement

Les effets indésirables cliniques les plus fréquemment observés concernent les troubles digestifs et l'asthénie, plus marqués le jour de la prise du traitement. Les cytolyses hépatiques sont fréquentes (5-10 %), mais pour la plupart < à 3N, alors que la survenue d'une cytopénie est rare.

La surveillance du bilan biologique, réalisée au moins 3 jours après la prise du MTX, comprend une NFS, les transaminases et  $\gamma$  GT, l'urée et la créatinémie. Les contrôles se feront tous les 15 jours pendant 1 mois, une fois par mois pendant 3 mois, puis une fois tous les 2-3 mois. On rapprochera ces bilans en cas d'augmentation de dose du MTX ou de risque d'augmentation de sa concentration : déshydratation, altération de la fonction rénale, interactions médicamenteuses. La pratique d'une radiographie thoracique régulière dans le suivi n'est pas justifiée. Une radiographie thoracique ne sera prescrite qu'en cas de signes d'appels d'apparition d'une pneumopathie ou d'une fibrose interstitielle sous MTX (fièvre, toux, dyspnée, cyanose) exceptionnelles chez les patients psoriasiques.

**Concernant la toxicité hépatique, une attention particulière doit être portée chez les patients avec des facteurs de risque accrus de fibrose hépatique, et qui sont plus fréquemment observés dans la population atteinte de psoriasis, en particulier l'obésité, l'éthylisme chronique et le diabète.** La ponction biopsique hépatique (PBH) ne doit plus être pratiquée dans la surveillance du traitement au long court sauf indication de l'hépatologue. La PBH a été remplacée par les modifications des valeurs des tests de surveillance qui, en fonction de leur disponibilité, peuvent comprendre le dosage du procollagène III (tous les 6 mois) ou du Fibrotest® (tous les 6 mois) ou la réalisation d'un Fibrosan® hépatique (1 fois/an). Des troubles digestifs persistants ou une asthénie importante, qui altèrent la qualité de vie des patients, doivent conduire à l'arrêt du MTX.

### Précautions chez le sujet âgé

Chez les patients  $\geq 65$  ans, l'augmentation de la dose doit être plus prudente en procédant par paliers hebdomadaires de 2,5 mg, en se fixant des doses cibles généralement plus faibles. L'hypoalbuminémie et l'altération de la fonction rénale étant des facteurs de risques d'effets indésirables du MTX, on portera une attention toute particulière à leur surveillance chez le sujet âgé.

### Références

1. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Arch Dermatol Res. 2011;303:1-10.
2. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris-Update 2015-Short version-EDF in cooperation with EADV and IPC. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29:2277-94.
3. Naste A, Boehncke WH, Mrowietz U et al. S3 - Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. JDDG 2012;10:S1-S95.
4. Paul C, Gallini A, Maza A et al. Evidence-based recommendations on conventional systemic treatments in psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011;25:2-11.

5. Menting SP, Dekker PM, Limpens J et al. Methotrexate dosing regimen for plaque-type psoriasis: a systematic review of the use of test-dose, start-dose, dosing scheme, dose adjustments, maximum dose and folic acid supplementation. *Acta Derm Venereol.* 2016;96:23-28.
6. Montaudié HH, Sbidian E, Paul C et al. Methotrexate in psoriasis: a systemic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:12-18.
7. Centre de Référence sur les agents tératogènes. [www.lecrat.org](http://www.lecrat.org)
8. Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Eng J Med.* 2003;349:658-65.
9. Akhyani M, Chams-Davatchi C, Hemami MR et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil vs. méthotrexate for the treatment of chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:1447-51.
10. Ranjan N, Sharma NL, Shanker V et al. Methotrexate versus hydroxycarbamide (hydroxyurea) as a weekly dose to treat moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a comparative study. *J Dermatolog Treat.* 2007;18:295-300.
11. Brenault E, Horreau C, Pouplard C et al. Alcohol consumption and psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:30-5.
12. Phan C, Sigal ML, Lhafa M et al. Metabolic comorbidities and hypertension in psoriasis patients in France. Comparisons with French national databases. *Ann Dermatol Venereol.* 2016;4:264-74.
13. Mahé E, Maccari F, Beauchet A et al. Childhood-onset psoriasis: association with future cardiovascular and metabolic comorbidities. *Br J Dermatol.* 2013;169:889-95.