

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE



Année ...2014

Thèse N° 079/14

Psoriasis et Méthotrexate : **Efficacité, Tolérance et Place thérapeutique** **(A propos de 40 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10/06/2014

PAR

Mr. JALAL ELJAMALY

Né le 20/10/1985 à MEKNES

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

METHOTREXATE- PSORIASIS GRAVE- EFFICACITE- TOLERANCE

JURY

Mr. EL HAOURI MOHAMED **PRESIDENT ET RAPPORTEUR**

Professeur d'enseignement supérieur en Dermatologie

Mme. MEZIANE MARIAME.....

Professeur agrégé en Dermatologie.

Mr. EL BAAJ MOHAMED.....

Professeur agrégé en Médecine interne.

Mr. KHABBAL YOUSSEF.....

Professeur agrégé en Pharmacologie.

JUGES

PLAN

INTRODUCTION	4
PSORIASIS	7
I. Epidémiologie du psoriasis.....	8
II. Comorbidités liées au psoriasis.....	13
III. Formes graves du psoriasis.....	17
1. Psoriasis étendu.....	17
2. Psoriasis pustuleux.....	18
3. Psoriasis érythrodermique	21
4. Psoriasis arthropatique	24
IV. Moyens thérapeutiques du psoriasis.....	27
METHOTREXATE	37
I. Pharmacologie et indications.....	38
II. Mode de prescription et surveillance	50
III. Efficacité du methotrexate dans le psoriasis...	55
1. Efficacité initiale	55
○ Efficacité du methotrexate en monothérapie	55
○ Methotrexate et rhumatisme psoriasique.....	57
○ Efficacité et dose administrée	58
2. Efficacité à moyen, et à long terme	60
IV. Méthotrexate : association et comparaison.....	62
V. Les toxicités liées au methotrexate.....	67
ETUDE DE CAS	85
A- Objectifs du travail.....	86
B- Matériels et méthodes.....	87
C- Résultats.....	90
I. Caractéristiques épidémiologique.....	90
II. Comorbidités associées au psoriasis	91

III. Caractéristiques cliniques	92
IV. Caractéristiques thérapeutiques.....	95
V. Tolérance du methotrexate.....	101
VI. Maintien du bénéfice à long terme.....	103
DISCUSSION	105
LIMITES ET PERSPECTIVES	146
CONCLUSION	149
RESUMES	151
BIBLIOGRAPHIE	158

INTRODUCTION

Le psoriasis est une dermatose érythémato-squameuse chronique, souvent imprévisible, qui peut affecter sévèrement la qualité de vie des patients [1,2]. Cette dermatose touche 2 à 3 % de la population générale [3] soit environ plus de 125 millions de personnes à travers le monde [4]. Il s'agit le plus souvent d'une affection bénigne, toutefois les formes graves sont d'évolution redoutable mettant en jeu le pronostic fonctionnel et vital. La principale difficulté de ces formes graves est d'ordre thérapeutique [5, 6, 7, 8, 9].

L'inflammation et l'immunité notamment innée semblent être le point de convergence le plus évidemment développé entre le psoriasis et le syndrome métabolique, probablement par l'intermédiaire des facteurs de l'inflammation. Cependant, à ce jour les mécanismes qui expliquent cet éventuel lien restent mal connus [10]. Ainsi, le syndrome métabolique pourrait être soit un des facteurs initiateurs des lésions de psoriasis ou un facteur de sévérité de cette dermatose [11], comme le psoriasis pourrait être le lit de développement du syndrome métabolique ou des autres facteurs de risques cardiovasculaires [12].

Le méthotrexate (**MTX**) est la molécule la plus utilisée dans les formes sévères du psoriasis, vu son efficacité et son faible coût [13]. C'est en 1951 que R. Gubner a publié l'effet très positif d'un analogue de l'acide folique qui, par compétition inhibe la dihydrofolate reductase, l'aminoptérine, dans le psoriasis et dans le rhumatisme psoriasique [14]. L'aminoptérine a vite été remplacée par le méthotrexate plus efficace. L'utilisation du MTX dans le psoriasis a commencé à être standardisée en 1961 par Rees et Bennett, et par Van Scott en 1964. C'est ultérieurement, très progressivement et le plus souvent sans études contrôlées, que son utilisation s'est développée et

continue à le faire pour traiter d'autres maladies cutanées inflammatoires chroniques, auto-immunes ou malignes. Le MTX est donc l'un des plus anciens traitements immunosuppresseurs et anti-inflammatoires donné par voie systémique et utilisé en dermatologie. Malgré cette ancienneté et toute l'expérience acquise, de nombreux points d'interrogation persistent sur son utilisation optimale et sa stratégie d'utilisation diffère sensiblement d'un pays à l'autre ainsi que sa tolérance et son efficacité à long terme [15, 16,17].

PSORIASIS

I. Epidémiologie :

1- Prévalence et incidence :

Quoique le psoriasis connait une distribution circumterrestre, les études de son incidence sont rares vu le manque de critères épidémiologiques établis et de la variabilité évolutive de la maladie. Le psoriasis atteint plus fréquemment les caucasiens avec une incidence estimée à 60 cas/ 10⁵/an [18], avec une tendance significative à la hausse avec le temps. Le psoriasis est une maladie qui a certes été décrite parmi toutes les populations du monde, mais avec des prévalences variant selon la zone géographique et la race concernées. Il est maintenant bien reconnu que les personnes orientales ont une faible prévalence du psoriasis par rapport aux Caucasiens [19]. L'incidence du psoriasis varie de 0,97% en Amérique du Sud à 1,3% en Allemagne [20,21]. En Grande-Bretagne, la prévalence était de 1,6%. On note également 1,7% au Danemark, 2 % aux États-Unis et 2,3% en Suède [22], 1.5% en Arabie saoudite. La plus basse prévalence était constatée au Japon [23], ainsi que chez les Mongols et les Esquimaux, et peut être absente chez certains autochtones australiens et certaines populations Franco-américaines [24]. En revanche, Il n'existe que très peu d'étude d'incidence et de prévalence sur la forme grave du psoriasis et dans la plupart des rapports ou des études concernant cette forme, la prévalence n'a été notée que comme une petite partie d'une large étude sur le psoriasis [25,26]. Au Maroc, Il n'existe aucune étude à large échelle permettant de fournir une estimation fiable de la prévalence du psoriasis au Maroc et encore moins la forme grave du psoriasis. Une étude réalisée

au CHU Ibn Sina – Rabat (Bennani et al) entre 1993 et 2002 a colligé 150 patients psoriasiques formes confondues dont 38% des cas avaient un psoriasis sévère [27]. A Casablanca, sur une période de 15 ans (1991– 2004), 2013 patients atteints de psoriasis ont été colligés au service de dermatologie du CHU Ibn Rochd, dont 458 patients (22,7%) hospitalisés pour formes graves [28]. Dans une étude prospective monocentrique menée au centre hospitalier Hassan II de Fès, 119 patients psoriasiques ont été recrutés durant la période 2010–2011, dont 32% des cas développaient la forme sévère du psoriasis [29]. En outre, une étude transversale «PSOMAG» a été réalisée au Maghreb et a été confiée à des médecins généralistes et dermatologistes sur une période de 2 mois qui a révélé une prévalence très faible de 2–3/1000 habitants par rapport aux estimations faites dans d'autres pays, au Maroc cette prévalence était encore plus faible 1% [30].

2- L'âge :

Le psoriasis peut survenir à n'importe quel âge de 0 à 97 ans. Un âge bimodal de survenue était reconnu dans plusieurs larges études. L'âge de survenue lors de la première présentation varie de 15 à 20 ans, avec un second pic survenant à 55– 60 ans. Hensler et Christophers distinguent deux présentations cliniques du psoriasis en se basant sur l'âge de survenue :

Type I: Age inférieur à 40 ans, il présente plus de 75% des cas avec une tendance à une affection plus sévère, une atteinte familiale plus fréquente et une forte association avec HLA CW6 [31,32].

Type II: Psoriasis sporadique, de début tardif, faiblement associé à l'haplotype HLA Cw6.

Au Japon, il existe deux pics de fréquence dans la troisième et la quatrième décennie [33]. Au Royaume uni, la prévalence du psoriasis reconnaît un pic chez les jeunes adultes et augmente graduellement parmi les patients âgés entre 30 et 69ans, pour diminuer significativement au-delà de 70 ans [34]. Dans une étude prospective française, incluant 1336 porteurs du psoriasis grave, l'âge moyen de survenue était de 47 ans (± 16) [35]. A l'échelle nationale, les différentes études du psoriasis ont trouvé une moyenne d'âge variant entre 26 et 41 ans (Tableau 1) :

	Tranche d'âge de début (ans)	Age moyen de début (ans)
CHU Ibn Sina – Rabat (Idrissi et al) [36]	13–74	41,5
CHU Ibn Sina – Rabat (Bennani et al) [27]	18–68	37,4
Hôpital Militaire Mohamed V –Rabat [37]	25–70	41
CHU Ibn Rochd – Casablanca (Skali et al) [28]	Non Précisée	43
Hôpital Errazi– Marrakech [38]	6–85	40,1
Hôpital Ibn Tofail – Marrakech [39]	9–80	39,5
CHU Hassan II – Fès (119 cas) [40]	9–80	28,5
CHU Hassan II – Fès (160 cas) [41]	2–76	26
Notre série	20–75	43,4

Tableau 1 : L'âge moyen de survenue du psoriasis selon les séries marocaines.

3- Le Sexe :

Le psoriasis est tout aussi fréquent chez les hommes que chez les femmes [42]. Plusieurs études ont rapporté un âge précoce de survenue chez les femmes, mais ce n'est pas universellement observé. Il n'existe aucune preuve de différences morphologiques de cette dermatose entre les hommes et les femmes [43]. Au Japon, l'âge d'apparition du psoriasis est variable selon qu'il s'agit d'un homme ou d'une femme, ainsi il existe deux pics d'âge de survenue chez la femme, à la première et à la deuxième décennie, au moment où l'âge de survenue chez l'homme montre un large pic de 20 à 50 ans [44]. Au Royaume uni, la prévalence du psoriasis augmente plus rapidement avec l'âge chez la femme jeune de moins de 20 ans en comparaison avec l'homme jeune, par la suite la prévalence devient similaire quelque soit le sexe pour le même âge. Au Maroc, une prédominance masculine a été retrouvée dans la plupart des études ayant colligé des cas de psoriasis grave [45] (Tableau 2).

	Sex-ratio (SR)
CHU Ibn Sina - Rabat (Idrissi et al)	1,1
CHU Ibn Rochd - Casablanca (Skali et al)	2
Hôpital Errazi - Marrakech	1,5
Hôpital Ibn Tofail- Marrakech	1,1
CHU Hassan II- Fès (160 cas)	0,9

Tableau 2 : Le sex-ratio dans les différentes séries nationales.

4- Antécédents familiaux du psoriasis :

Une étude épidémiologique comprenant plus de 10 000 habitants des îles Féroé a montré que l'incidence du psoriasis a été plus importante parmi les parents de premier et de deuxième degré des psoriasiques que chez les sujets contrôles sains [46]. Par la suite, des études dans d'autres populations ont confirmé cette constatation, estimant le risque de psoriasis durant la vie de 24 à 28% chez les parents du premier degré [47]. Les jumeaux monozygotes ont un taux de concordance de 63 à 73% comparé à un taux de 17 à 20% chez les jumeaux dizygotes, confirmant encore plus l'origine génétique de cette maladie [48]. Malgré l'agrégation familiale évidente du psoriasis, le mode d'héritage précis est toujours débattu. Actuellement, la plupart des chercheurs s'accordent que le psoriasis appartient au groupe des maladies complexes, l'héritage étant multifactoriel: des variantes génétiques dans plusieurs gènes interagissent les uns avec les autres et avec l'environnement [49]. Les analyses du génome dans le psoriasis ont révélé plusieurs loci de susceptibilité au psoriasis dans le génome humain (PSORS1 et PSORS 2...) [50]. Au Maghreb, la notion de psoriasis familial est souvent rapportée, et comme la consanguinité est un facteur social encore très répandu, ceci pourrait être en mesure d'expliquer la prévalence de la maladie et la fréquence des cas familiaux [51]. Le tableau suivant résume les données de la littérature concernant les cas familiaux de psoriasis selon les pays :

Auteurs	Maroc (Fès)	Algérie	Tunisie	Espagne	Allemagne	Japon	Suède	Notre série
Cas familiaux	13,8%	23,5%	25%	40,7%	14%	4,4%	52%	5%

Tableau 3: Prévalence des cas familiaux de psoriasis aux différents pays.

II. Comorbidités associées au psoriasis :

1- Psoriasis et syndrome métabolique :

- Définition du syndrome métabolique :

Les définitions proposées par diverses sociétés savantes se sont succédées. L'essentiel des études épidémiologiques internationales et maghrébines a été réalisé en utilisant la définition NCEP ATP III, en raison de son applicabilité aisée à la pratique clinique[52], celle-ci requiert l'association d'au moins trois des cinq critères suivants : tour de taille ≥ 102 cm chez les hommes et ≥ 88 cm chez les femmes, hypertriglycémie $\geq 1,5$ g/L ou traitement médicamenteux, cholestérol HDL $<0,40$ g/L chez les hommes et $<0,5$ g/L chez les femmes ou traitement médicamenteux, pression artérielle $\geq 130/85$ mmHg ou traitement médicamenteux, glycémie $\geq 1,1$ g/L ou traitement médicamenteux [53].

- Epidémiologie :

Plusieurs études ont recherché l'association entre le syndrome métabolique et le psoriasis. Une étude britannique a porté sur 4065 patients atteints de psoriasis et une population témoin non psoriasique de 40650 personnes, l'analyse statistique montre la prévalence accrue du syndrome métabolique dans le groupe de patients psoriasiques (34% Vs 26%) [54]. Une deuxième étude (cas -témoins) réalisée en Italie a porté sur un groupe de patients moins important (338 psoriasiques et 334 non-psoriasiques), le syndrome métabolique était plus fréquent dans le groupe psoriasis que dans le groupe témoin [55]. Le tableau 4 résume les données de la littérature concernant l'association entre le psoriasis et le syndrome métabolique :

Auteur	Année	Type de l'étude	Nbre de cas /Témoins	Prévalence du Sd métabolique
<i>Etats-Unis</i>	<i>2003-2006</i>	<i>Cas témoins transversale</i>	<i>6549 cas et témoin</i>	<i>40% versus 23%</i>
<i>Italie</i>	<i>2007</i>	<i>Cas témoins transversale</i>	<i>338/334</i>	<i>30.1% versus 20.6%</i>
<i>Brésil</i>	<i>2009</i>	<i>Descriptive</i>	<i>50</i>	<i>34%</i>
<i>Japon</i>	<i>2010</i>	<i>Cas témoins prospective</i>	<i>151/154</i>	<i>25,2% versus 16.2%</i>
<i>Thaï</i>	<i>2011</i>	<i>Descriptive</i>	<i>200</i>	<i>55% versus 15.2-32.6%</i>
<i>Espagne</i>	<i>2011</i>	<i>Cas témoins transversale</i>	<i>72/61</i>	<i>40.3% versus 13.1%</i>
<i>Royaume-Uni</i>	<i>2011</i>	<i>Cas témoins transversale</i>	<i>4065/40650</i>	<i>34% versus 26%</i>
<i>Japon</i>	<i>2012</i>	<i>Cas témoins prospective</i>	<i>175/154</i>	<i>48 % versus 25%</i>
<i>Tunisie</i>	<i>2011</i>	<i>Cas témoins transversale</i>	<i>164/216</i>	<i>Non significative</i>
<i>Corée du sud</i>	<i>2012</i>	<i>Cas témoins transversale</i>	<i>490/682</i>	<i>Non significative</i>
<i>Maroc (Fès)</i>	<i>2011-2012</i>	<i>Cas témoins prospective</i>	<i>173/346</i>	<i>42% versus 2.8%</i>

Tableau 4 : Psoriasis et syndrome métabolique selon les séries mondiales.

2- Psoriasis et obésité :

Pendant des années, le psoriasis a été connu pour être associé à l'obésité, bien qu'il ait été débattu pour savoir si l'obésité est une cause ou une conséquence du psoriasis [56]. Lindegard était le premier à décrire une association entre l'obésité et le psoriasis dans une étude de 159200 citoyens suédois [57], et puis de nombreuses études épidémiologiques ont soutenu cette association avec quelques nuances : certaines études ont montré que le psoriasis suit l'obésité ou que cette dernière est un facteur de risque du psoriasis (Hossler et al [58], USA [59]) voire même qu'elle est un facteur aggravant ou corrélé au score PASI (japon) [60], d'autres études ont conclu que l'obésité suit le psoriasis (Herron et al [61], Malbris et al [62], l'étude UTAH [63]), la réalité de cette association reste encore à déterminer.

3- Dyslipidémie et psoriasis :

Plusieurs études qui ont porté sur des enfants ou des adultes atteints de psoriasis ont montré que le psoriasis est associé à la dyslipidémie athérogène avec augmentation du taux de cholestérol total, triglycérides,

cholestérol LDL, et un faible taux d' HDL. Ainsi, des études récentes ont mis en évidence dès le début du psoriasis un profil lipidique particulier associant une concentration élevée de cholestérol dans les fractions de VLDL qui est indépendant des facteurs suivants : âge, sexe, IMC, tabagisme, tension artérielle, activité physique et alcoolisme. Cette indépendance suggère que cette dyslipoprotéïnémie athérogène pourrait être d'origine génétique plutôt qu'acquise [64].

4- Diabète et psoriasis :

Plusieurs études ont montré une association entre le psoriasis et le diabète comme les études allemandes qui ont montré une prévalence accrue du diabète chez des patients psoriasiques, en particulier chez les femmes. De plus, la prévalence du diabète chez les psoriasiques est deux fois plus augmentée que celle chez les patients souffrant de mélanome (OR = 2,5, IC 95% = [1.7 à 3.6]) [65]. Au Japon, le diabète a été également significativement associé au psoriasis avec un OR de 1,71 (IC 95% = 1,05 à 2,79), cependant la relation entre le psoriasis et la résistance à l'insuline reste à être déterminée [66].

5- Hypertension artérielle et psoriasis :

L'association entre le psoriasis et l'hypertension est discutable [67], car les études ont révélées des résultats contradictoires. Cependant la majorité des études a retrouvé une association significative [68,69], voire même une association entre le psoriasis et une hypertension sévère [70]. La première étude réalisée dans ce sens date de 1977, elle a été suivie et confirmée par quelques autres études [71], qui ont démontré l'association significative entre le psoriasis et l'HTA, une publication allemande note une HTA chez

21,9 % des 581 psoriasiques et 10,2% chez les témoins résultant en un Odd ratio de 3,27 (2,41–4,43) [72]. Il en est de même dans une étude anglaise récente avec une prévalence de l'HTA de 11,92 % chez 556 995 témoins, versus 14,57 % chez 127 139 patients atteints de psoriasis peu sévère et 19,86 % chez 3 837 patients atteints de psoriasis sévère [73]. Par contre, une étude suédoise portant sur 200 patients psoriasiques et 600 témoins n'a pas montré de différence de la prévalence de l'hypertension artérielle dans les deux groupes [74]. Une étude japonaise conclut que l'HTA n'est pas un facteur pronostique pour le psoriasis en plaques [75].

6- Autres comorbidités liées au psoriasis :

Beaucoup d'études ont décrit une association entre le psoriasis et de nombreuses comorbidités autres que le syndrome métabolique, telles que les maladies athéromateuses, les thromboses veineuses, les maladies inflammatoires digestives (maladie de Crohn, la recto colite hémorragique), les troubles psychiques à type de dépression, les atteintes ophtalmologiques (uvéites, iridocyclite, épisclérite), tabagisme, alcoolisme, ainsi que des atteintes cutanées à type de pyoderma gangrenosum, les lymphomes, le vitiligo, la pemphigoïde bulleuse, lupus érythémateux, l'atopie, l'urticaire et les cancers cutanés non mélaniques.

7- Traitement du psoriasis et comorbidité :

Un effet des traitements antipsoriasiques sur les comorbidités cardiovasculaires et métaboliques n'est pour l'instant pas reconnu. Il est possible que certains traitements utilisés dans le psoriasis augmentent même le risque cardiovasculaire. Cependant des publications récentes ouvrent la discussion autour d'un éventuel effet préventif des traitements

systemiques antipsoriasiques sur les comorbidités associées au psoriasis. Dans une étude prospective des patients psoriasiques mis sous des agents systemiques, les marqueurs biologiques d'insulinorésistance s'améliorent dans le groupe des répondeurs au traitement [76]. Une étude rétrospective de plus de 7000 patients atteints de psoriasis et de 6707 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde a montré que les patients traités par MTX avaient une diminution significative des pathologies cardiovasculaires [77]. Une autre étude rétrospective basée sur les données d'assurance maladie en Californie a récemment démontré que l'utilisation d'un traitement anti-TNF- α dans le psoriasis sévère réduit de façon significative le risque d'incidence d'IDM [78]. Ces études montrent ainsi qu'un traitement efficace et prolongé du psoriasis permettait de réduire l'incidence de maladies cardiovasculaires et métaboliques d'où l'intérêt d'instaurer précocement les traitements systemiques pour les patients atteints du psoriasis modéré à sévère [79].

III. Formes graves du psoriasis :

1- Psoriasis étendu :

Le psoriasis étendu est une des nombreuses présentations cliniques du psoriasis. Cette appellation est réservée à la forme diffuse du psoriasis vulgaire. Elle exclut les érythrodermies psoriasiques. Le tégument dans sa majorité ou sa totalité est atteint par la lésion élémentaire du psoriasis érythémato-squameux, avec la plupart du temps un érythème peu intense rosé et une desquamation plutôt fine. L'évolution est chronique avec absence des signes généraux (pas de fièvre, pas d'asthénie), ou des

anomalies sur les examens standards. Les espaces de la peau épargnée sont nettement délimités par rapport à la peau atteinte.

Les érythrodermies sont éliminées par définition du fait de la présence de signes généraux, et localement d'un œdème et/ou de pustules. Un eczéma généralisé, une toxidermie ou encore le lymphome sont en général assez facilement éliminés. Un diagnostic différentiel plus difficile est représenté par la forme généralisée du pityriasis rubra pilaris. En cas de doute une biopsie permet le plus souvent de trancher en retrouvant les signes habituels du psoriasis au cours de l'histologie [80].

2- Psoriasis pustuleux (PP):

Il n'existe que très peu d'étude d'incidence et de prévalence de psoriasis pustuleux. La principale étude publiée est française et a porté exclusivement sur le psoriasis pustuleux généralisé (PPG) rapportant un taux d'incidence annuelle de 0.64/10⁶. Ces taux contrastent avec la prévalence du PP, estimée de 2 à 4% dans les pays d'Europe occidentale et du nord [81]. Parmi les 150 cas colligés dans l'étude de CHU Ibn Sina (Bennani et al), 12.6% des cas présentaient un psoriasis pustuleux [27]. Une étude menée au CHU Ibn Rochd a trouvé 26 cas (0.87%) de psoriasis pustuleux parmi 2 975 malades hospitalisés et consultant pour un psoriasis [28]. Plusieurs formes de psoriasis pustuleux ont été identifiées. Si elles correspondent à des présentations cliniques dermatologiques assez homogènes, elles peuvent parfois être associées chez un même malade.

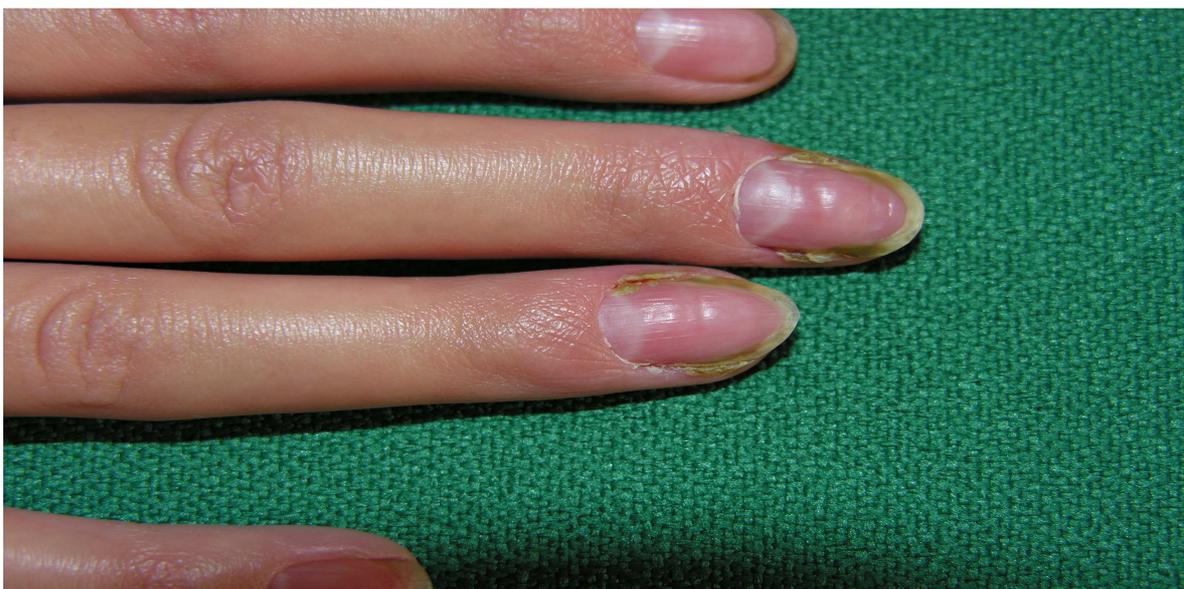
2-1. Le psoriasis pustuleux palmo-plantaire (PPPP) :

Sans nul doute, c'est la forme la moins rare de PP. Elle est le plus souvent caractérisée par des lésions érythématosquameuses voire kératosiques,

parsemées de pustules de petite taille pouvant confluer. Le prurit ou une sensation de brûlure, sont souvent rapportés. Ces formes semblent différer des formes purement érythématosquameuses palmo-plantaires, notamment du point de vue de la réponse thérapeutique, qui semble beaucoup moins favorable dans le PPPP [83]. L'association aux manifestations osseuses et articulaires inflammatoires est possible dans le cadre du syndrome SAPHO (synovite, acné, pustulose hyperostose et ostéite) [84].

2-2. L'acrodermatite continue d'Hallopeau :

Plus fréquente chez les femmes, le plus souvent suite à un traumatisme ou une infection de la pointe d'un doigt ou d'un orteil, caractérisée par des lésions pustuleuses acrales touchant l'extrémité des doigts et/ou des orteils, pouvant aboutir à une destruction complète des ongles [85]. Une atteinte osseuse des phalanges est possible, mais inconstante. L'impact fonctionnel, professionnel et social est souvent majeur, il s'agit d'une forme particulièrement chronique.



Acrodermatite continu d'Hallopeau

[Photo du service de dermatologie de l'HMMI-Meknès]

2-3. Le psoriasis pustuleux généralisé (PPG) :

Il s'agit de la forme la plus sévère, et comprend typiquement des accès à répétition caractérisés par une éruption érythémateuse se couvrant rapidement de pustules, pouvant confluer en larges plages, évoluant par vagues successives pouvant être associées à des signes généraux : fièvre élevée, asthénie majeure, myalgies et à un syndrome inflammatoire biologique majeur avec élévation importante du taux sérique de C-reactive protéine (CRP), et polynucléose neutrophile [86,87,88]. De manière intéressante, la présentation clinique des malades atteints de la forme familiale de PPG liée à une anomalie génétique de l'antagoniste du récepteur à l'IL-36 (IL-36ra), un membre de la famille de l'interleukine-1 (IL-1), est assez variable d'un malade à l'autre, avec, à côté des lésions typiques des poussées de PPG, des lésions plus chroniques de PP, de psoriasis des plis, de psoriasis pustuleux palmo-plantaire (PPPP), ou encore d'acropustulose [89]. De manière plus générale, une association au psoriasis en plaques est décrite dans environ 30% des cas de PPG [86,87]. Enfin, des éruptions pustuleuses localisées voire généralisées psoriasiformes dites paradoxales ont été identifiées chez des malades recevant des inhibiteurs du TNF pour une maladie inflammatoire rhumatologique (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthropathie) ou digestive (maladie de Crohn) [90]. Histologiquement, le psoriasis pustuleux est caractérisé par la présence de polynucléaires neutrophiles en grande quantité, au sein du derme mais aussi de l'épiderme où ils peuvent donner lieu à la formation de micro-abcès, et par l'aspect de pustule spongiforme décrit dans le PPG [86,87].

Des macrophages et des lymphocytes T sont également présents au sein de l'infiltrat [90].

Cliniquement, on lui décrit deux formes de pronostics différents :

- Forme bénigne : sans signes généraux, il prend l'aspect de plaques érythémateuses du tronc ou des membres, dont la périphérie est recouverte de pustules superficielles donnant une desquamation fine, d'où des lésions souvent annulaires [91].
- Forme de type Zumbusch : forme la plus grave, pouvant survenir chez un malade avec ou sans antécédents de psoriasis. Le tableau est d'installation brutale, avec des signes généraux et de vastes placards érythémateux recouverts de fines pustules non folliculaires, blanc laiteux, débutant habituellement aux plis. Elles aboutissent à une desquamation superficielle scarlatiniforme [92]. Une hypocalcémie peut s'y associer, avec ses propres complications potentielles. Le traitement peut comporter une rééquilibration hydro-électrolytique. Des récurrences restent possibles.

3- Psoriasis érythrodermiques (EP):

L'érythrodermie est un syndrome cutané rare et grave. Elle se définit cliniquement par la présence d'un érythème confluant associé à une desquamation touchant l'ensemble du tégument (plus de 90 % de la surface corporelle) et d'évolution prolongée. Les données épidémiologiques proviennent essentiellement de séries hospitalières, pour la plupart rétrospectives, manquant de précision avec des échantillons comprenant à la fois adultes et enfants et regroupant des étiologies variées congénitales et acquises [93,94]. Son incidence annuelle est variable selon les pays. Elle est

estimée à 1–2 cas/100 000 habitants/an en Europe et aux USA [95]. L'étiologie psoriasique est diversement rapportée dans les différentes séries de la littérature. Sa fréquence varie de 8,8% à 44,9% des cas d'érythrodermies. L'origine psoriasique paraît plus fréquente en Asie du sud en Amérique latine et au Maghreb [96].

L'EP est une forme clinique rare et sévère du psoriasis. La revue de la littérature ne retrouve que 3 études toutes rétrospectives, colligeant respectivement 22, 21 et 50 cas d'EP. La prévalence de l'EP a été estimée de 1% à 2,25% des patients atteints de psoriasis [97,98]. Dans l'étude menée à l'hôpital Errazi à Marrakech, colligeant 160 cas de psoriasis grave, l'EP représentait la forme clinique la plus fréquente (87 cas: 53%) [38]. Une étude tunisienne a recensée 60 cas d'EP parmi 413 cas de psoriasis hospitalisés (14,5%) et 145 érythrodermie (toute étiologie confondue) (41,3%) sur 30 ans soit 2 cas/an [96]. L'EP s'observe à tout âge mais atteint essentiellement l'adulte de sexe masculin. L'âge moyen dans les différentes séries publiées varie de 41 à 55 ans avec un sex ratio variant de 1,2 à 2,1 [97,98]. L'EP paraît compliquer souvent l'évolution d'un psoriasis commun (59,2% à 66,6%). Rarement, l'EP survient sur un mode inaugural (19,55 à 22,2 %), posant alors un problème de diagnostic étiologique.

Cliniquement l'EP est souvent sèche. Les signes généraux sont minimes et l'état général est souvent conservé. Cette forme plus sévère est due à des facteurs surajoutés surtout les traitements locaux ou généraux pouvant altérer l'état général avec apparition de fièvre, troubles digestifs, oligurie et amaigrissement. D'autres manifestations peuvent également être observées comme une atteinte articulaire inflammatoire et/ou une langue géographique

et/ou un casque squameux du cuir chevelu. Ces signes pourraient donc orienter le diagnostic étiologique vers un psoriasis dans les formes inaugurales. Le diagnostic est clinique et le recours à l'histologie n'est pas systématique. En effet, l'examen histologique est souvent non spécifique, car le caractère érythrodermique modifie souvent de manière très importante les signes histologiques habituels de psoriasis, en raison notamment d'une fréquente eczématisation pouvant donner un aspect de spongiose épidermique et d'exocytose lymphocytaire intra-épidermique. Néanmoins, selon certains auteurs, le diagnostic histologique semble plus facile pour l'EP que pour d'autres étiologies d'érythrodermie [99]. Dans les deux études faites par Walsh et Prakash, la corrélation histo-clinique était observée dans le psoriasis dans 56% et 50% des cas respectivement [100,101]. Certaines conclusions histopathologiques semblent être influencées par les renseignements cliniques. Ceci a été bien illustré par l'étude de Zip et al, qui ont trouvé un taux de corrélation histo-clinique dans 66% avant la connaissance des renseignements cliniques et 86% après [102]. Ainsi le diagnostic d'EP n'est parfois retenu qu'au cours de l'évolution quand persistent ou réapparaissent des lésions évocatrices de psoriasis. L'EP est une pathologie grave pouvant menacer le pronostic vital de part les complications métaboliques et infectieuses avec surinfection, septicémie en particulier à *Staphylocoques aureus*, troubles de la thermorégulation, défaillance cardiovasculaire, détresse respiratoire aiguë, anémie, modifications hydroélectrolytiques et hypoprotidémie. La mort peut survenir à la suite de l'une de ces complications ou après une longue évolution cachectisante. Cependant, le pronostic a été nettement amélioré par les

traitements systémiques. En plus des récurrences ou d'une issue fatale, l'évolution d'une EP est émaillée par l'installation de complications non spécifiques dans 32 à 50 % des cas notamment la surinfection, l'amylose, l'insuffisance rénale chronique et les complications en relation avec le traitement. L'EP est ainsi une affection particulière grave, pouvant mettre en jeu le pronostic vital, et comporte une morbidité importante et un risque accru de mortalité comparativement à d'autres formes de psoriasis [96].

Le traitement est difficile, parfois décevant, il repose sur des thérapeutiques souvent onéreuses et agressives requérant une surveillance rapprochée. La prise en charge de l'EP s'organise en milieu hospitalier associant un traitement symptomatique (soins locaux, hydratation cutanée, rééquilibrage des troubles hydro-électrolytiques et traitement des éventuelles défaillances viscérales) et un traitement étiologique [96]. Le MTX s'avère particulièrement intéressant dans le traitement d'EP avec des doses allant de 25 à 50 mg/semaine, en monothérapie, avec ou sans atteinte articulaire. Son efficacité est liée à son action cytostatique et immunosuppressive. Le coût de ce traitement est abordable pour la majorité des malades et les résultats obtenus avec ce traitement sont satisfaisants [103,104]. La photothérapie est déconseillée en phase aiguë car elle risque d'aggraver l'érythème. Elle ne sera utilisée qu'après régression partielle de celui-ci [95].

4- Rhumatisme psoriasique (RP) :

4-1. Epidémiologie :

Le rhumatisme psoriasique (RP) est identifié depuis de nombreuses années, mais sa fréquence semble avoir été jusqu'à présent sous-estimée. La prévalence exacte du RP est méconnue en raison de l'absence de critères

diagnostiques consensuels et du faible nombre d'études [105]. Une étude suédoise, rappelant la prévalence du psoriasis cutané, évaluée à 2-3 % de la population générale, a montré la présence d'arthrites chez 30 % des patients psoriasiques, estimant ainsi de façon grossière la prévalence du RP à environ 1 % de la population [106]. Une étude française visant à estimer la prévalence des spondylarthropathies (SpA) par une enquête téléphonique auprès de 9395 personnes, a abouti à un taux standardisé de prévalence pour les SpA de 0,30 % (0,17-0,46), similaire chez les femmes (0,29) et les hommes (0,31), et identique à celui de la polyarthrite rhumatoïde (PR) (0,31 %). Le taux standardisé de prévalence du RP était, dans cette étude, de 0,19 %, probablement sous-estimé en raison de la méthode employée [107].

4-2. Atteinte cutanée dans le rhumatisme psoriasique :

La majorité des rhumatismes psoriasiques s'accompagne bien entendu d'un psoriasis cutané. Le plus souvent, l'atteinte cutanée précède l'atteinte articulaire. Dans 15 % des cas, les deux atteintes apparaissent en même temps et semblent alors évoluer souvent de façon assez synergique. Dans 15 à 25 % des cas, l'atteinte cutanée suit, parfois de très longtemps, l'atteinte articulaire [108]. Le diagnostic de ces formes est plus difficile et s'aide de la présence d'antécédents familiaux de psoriasis et des particularités radiocliniques de l'atteinte articulaire. L'un des intérêts des critères récemment proposés par Fournié et al est de pouvoir classer ces arthrites sans atteinte cutanée dans le rhumatisme psoriasique [109]. Si, dans le travail classique de Leczinsky, la fréquence du rhumatisme psoriasique était d'autant plus grande que l'atteinte cutanée était plus grave [110], la majorité des études rhumatologiques n'ont pas trouvé de particularité au psoriasis

arthropathique, en dehors d'une grande fréquence (entre 50 et 80 % des cas) de l'atteinte unguéale. La concordance topographique entre l'atteinte des ongles et des interphalangiennes distales adjacentes a été soulignée [111,112,113,114]. Le psoriasis peut même être très discret au cours du rhumatisme psoriasique et un examen attentif des ongles, de l'ensemble des téguments, du scalp, de l'ombilic et des plis, notamment fessiers, est nécessaire si l'on ne veut pas manquer le diagnostic. C'est ainsi qu'une étude originale récente faite en Hollande a montré que seuls 14 rhumatologues sur 23 testés avaient été capables de faire le diagnostic de rhumatismes psoriasiques avec atteinte cutanée discrète qui leur avaient été adressés [115]. En dehors de l'association fréquente de l'atteinte unguéale avec les arthrites interphalangiennes distales, les études rhumatologiques n'ont généralement pas noté de corrélation entre les divers types d'atteinte cutanée et articulaire, en dehors d'un travail hongrois récent qui souligne l'association des formes pustuleuses et érythrodermiques de psoriasis avec les arthropathies sévères mutilantes [116].

4-3. Pronostic du rhumatisme psoriasique :

Le rhumatisme psoriasique semble, en pratique clinique, dans l'ensemble moins sévère que la polyarthrite rhumatoïde. Pourtant une étude récente d'une petite série de 47 rhumatismes psoriasiques appariés à des polyarthrites rhumatoïdes de même durée d'évolution n'a pas trouvé de différence en ce qui concerne l'index articulaire de Ritchie, les paramètres d'inflammation, et les scores de qualité de vie [117]. Une autre étude comparant 107 rhumatismes psoriasiques à 33 polyarthrites rhumatoïdes vues dans le même temps et dont la durée d'évolution était un peu plus

longue, a montré une diminution substantielle de la qualité de vie mesurée par deux échelles dans les deux groupes. Cependant, les patients atteints de rhumatisme psoriasique semblaient dans l'ensemble un peu moins affectés physiquement et moins fatigués que ceux souffrant de polyarthrite rhumatoïde. Mais ils étaient aussi plus douloureux et plus limités par des problèmes émotionnels, attribués à l'impact de la dermatose [118]. Enfin, l'impact du rhumatisme psoriasique sur la durée de vie a fait l'objet de quelques études. Dans l'enquête épidémiologique menée au Minnesota [119], la présence d'un rhumatisme psoriasique n'a pas été associée à une modification de l'espérance de vie. En revanche, l'étude d'une grande cohorte hospitalière de rhumatismes psoriasiques suivie à Toronto a montré une augmentation du taux de mortalité standardisé de 65% pour les hommes et de 59% pour les femmes. Les causes principales de mortalité dans cette étude ont été cardiovasculaires (36,2 %), pulmonaires (21,3 %) et néoplasiques (17 %) [105].

IV. Moyens thérapeutiques du psoriasis :

1- Moyens topiques :

1-1. Les dermocorticoïdes :

Les agents les plus puissants selon la classification Américaine ont l'avantage d'être d'un usage souple, rapidement efficace, et cosmétiquement acceptable. Dans la forme grave du psoriasis – en utilisant comme adjuvants – les classes très fortes et fortes sont les plus efficaces, mais leur principales limites sont les effets systémiques locaux présentés par l'atrophie, la tachyphylaxie qui apparaissent généralement au delà de la

4^{ème} semaine du traitement. Les corticoïdes locaux peuvent être utilisés seuls ou en association avec d'autres traitements locaux (acide salicylique, goudron anthralin, calcipotriol) ou systémiques comme le MTX et la photothérapie. Les recommandations proposent de ne pas dépasser une application/j pendant plus de deux semaines consécutives [122].

1-2. Les dérivés de la vitamine D3 :

Depuis leur introduction dans les années 1990, ces agents sont devenus le traitement de première intention en monothérapie ou en combinaison, du fait de leur sécurité d'emploi par rapport aux dermocorticoïdes, d'où également leur utilisation en traitement de fond. Il existe 3 molécules :

- Le calcitriol : métabolite actif de la vitamine D, et c'est le plus toléré des trois dérivés de la vitamine D car moins irritant .
- Le tacalcitol.
- Le calcipotriol : plus efficace des trois molécules avec une efficacité égale à un dermocorticoïde de classe forte. On note également le bénéfice théorique du calcipotriol et son effet limité sur l'homéostasie calcique [123], quoique les trois dérivés administrés à une dose correcte pendant plus d'un an ont montré le même bénéfice [124]. Les effets secondaires locaux sont : le prurit, l'œdème, la sécheresse, l'érythème, l'effet peeling, la sensation de brûlure. Les effets systémiques sont à type d'hypercalcémie et d'hypoparathyroïdie et sont surtout observés chez les patients avec insuffisance rénale ou avec trouble du métabolisme calcique [125].

1-3. Rétinoïdes topiques :

Tazarotène : Zorac® non disponible au Maroc. C'est le seul rétinoïde topique valable pour le traitement du psoriasis localisé. En monothérapie son efficacité est modérée, en pratique clinique il est moins efficace que le calcipotriol, d'où l'intérêt de l'associer à d'autres antipsoriasiques topiques, Le principal effet secondaire est l'irritation locale qui peut être minimisée par l'application en alternance 1j/2, l'utilisation de la forme crème et le contact limité qui ne doit pas dépasser 1h. Il est contre indiqué au cours de la grossesse [126].

1-4. Le dithranol :

Il présentait le pilier du traitement du psoriasis pendant plus de 80 ans avec une perte d'intérêt depuis l'avènement de nouvelles molécules plus acceptables esthétiquement et plus efficaces. Du fait de son effet irritant et colorant, il est préférable de l'utiliser à l'hôpital ou en hôpital du jour avec application de triethanolamine après avoir enlever le dithranol.

1-5. Le goudron d' houille :

C'est un mélange de milliers de composantes, utilisé dans le traitement du psoriasis depuis plus d'une décade. Comme le dithranol, il est souvent utilisé à l'hôpital ou en hôpital du jour, associé avec l'UVBthérapie, Il a montré une efficacité supérieure à cette dernière utilisée toute seule. Les limites de son usage sont le potentiel oncogénique, l'odeur, la coloration des vêtements, l'irritation cutanée, et l'induction des folliculites.

2- Les moyens systémiques :

2-1. Les rétinoïdes :

Exemple : Etrétinate: Neotigason : disponible au Maroc.

Ce Sont des dérivés de la vitamine A, utilisés dans le traitement du psoriasis depuis deux décades. La 3ème génération originale des rétinoïdes : Etrétinate, utilisé pour le traitement du psoriasis a été remplacée par l'acitrétine qui a montré avoir une efficacité similaire avec un bon profil pharmacocinétique en monothérapie. Les rétinoïdes systémiques sont essentiellement efficaces dans le traitement des variantes érythrodermiques et pustuleuses du psoriasis. Ils présentent également l'avantage de pouvoir être prescrit chez les enfants, les sidéens et les patients prédisposés au cancers du fait qu' il n'ont pas d'effet immunosuppresseur, et d'être associés à d'autres traitements antipsoriasiques tels que la biothérapie, les UVB, ou la PUVA- thérapie, ce qui permet de diminuer l'effet carcinogène de ces dernières et d'augmenter leur efficacité. Les effets secondaires sont ceux d'une hypervitaminose A.

2-2. La ciclosporine :

C'est un décapeptide cyclique utilisé dans le traitement du psoriasis depuis 1990. Le dosage recommandé initialement est de 2 à 5mg/kg/j de préférence en deux prises avec ajustement des doses toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à une dose maximale de 5mg/kg/j. La réponse clinique est prévue après 4 semaines du traitement. En traitement d'attaque, la durée du traitement est de 10 à 16 semaines, par la suite la ciclosporine est dégressée progressivement de 0,5mg/14j, avec une durée maximum de

2 ans. Les contre indications absolues sont une insuffisance rénale, une hypertension artérielle mal contrôlée, une infection mal contrôlée, et les cancers hématologiques et cutanés à l'exception du carcinome basocellulaire. Les effets secondaires sont l'insuffisance rénale qui peut être prévenue par la supplémentation en magnésium, l'insuffisance hépatique, l'HTA, les nausées, les vomissements, les diarrhées, l'hypertrichose, l'hyperplasie gingivale, les malaises, les paresthésies et le tremblement. Contrairement au MTX, la ciclosporine n'est ni tératogène ni myélosuppressive, mais présente un risque élevé de lymphoprolifération chez les patients transplantés et de carcinome spinocellulaire chez les patients ayant reçu une photochimiothérapie antérieure [127,128].

2-3. Les fumarates : fumaderm® :

Utilisé en Allemagne depuis 1994, le composant actif est le fumarate diméthyl (DMF), il est rapidement métabolisé et le monométhyl fumarate peut être détecté dans le sang comme le métabolite majeur. L'interaction du DMF avec le glutathion intra et extra cellulaire est le principal mécanisme d'action aboutissant à ce qui permet l'inhibition de la transcription des médiateurs intracellulaire (exp $TNF\alpha$, IL8, ICAM1, VCAM1, E selectine). La dose recommandée est ajustée au cas par cas en fonction de la réponse thérapeutique et des effets secondaires. Le traitement peut être arrêté brutalement sans risque de rebond ni exacerbation. Les fumarates sont hautement efficaces avec des résultats avoisinant à celles du MTX et de la ciclosporine. En effet, une sécurité du traitement par fumarates même à long terme a été mentionné sans réactions médicamenteuses, ni majoration du risque infectieux ou

carcinogène, avec possibilité d'association avec les traitements topiques. Cependant, avec des doses élevées, les fumarates peuvent entraîner des crampes abdominales, des nausées, des diarrhées, un flush, une fatigue, et un prurit [127].

2-4. Biothérapie :

- L'éтанercept (Enbrel®) :

C'est une molécule entièrement humaine composée d'un récepteur au TNF couplée à un fragment d'immunoglobuline G. Il est capable de se lier au TNF avec une plus grande affinité que les récepteurs naturels monomériques, l'empêchant ainsi d'atteindre ses récepteurs membranaires. L'éтанercept est couramment employé dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde et de l'arthrite psoriasique. Il est administré en injection sous-cutanée, deux fois par semaine, aux patients à domicile. L'éтанercept semble être bien toléré et efficace chez les patients ayant un psoriasis sévère. Quand il est administré en association aux thérapies systémiques et topiques, il augmente la réponse au traitement du psoriasis résistant, ce qui permet de diminuer les doses des agents systémiques. Ce produit présente un bon profil de sécurité par rapport au risque de tumeurs ou d'infections [129].

- L'éfalizumab (Raptiva®) :

C'est un anticorps monoclonal humanisé contre la molécule CD11a. Cet antigène de surface des cellules T est primordial dans l'activation, la fonction cytotoxique et la migration des cellules T dans la peau. La formulation couramment disponible est administrée une fois par semaine en injection sous-cutanée. Les investigateurs de l'étude de l'éfalizumab ont

conclu que le ciblage du CD11a pouvait améliorer le psoriasis en inhibant l'activation, la fonction cytotoxique et la migration des cellules T dans la peau. Le traitement est bien toléré, et les effets indésirables les plus communément observés sont des symptômes grippaux légers à modérés, une thrombocytopénie et surtout un effet rebond sur le psoriasis dans 10 à 15 % des cas.

- L'alefacept :

C'est une protéine de fusion agissant en se liant à la molécule CD2 des lymphocytes T. Administré en injection IM ou IV, l'alefacept diminue le nombre de lymphocytes T mémoires effecteurs CD45RO+ présents dans le sang périphérique, ce qui permet une amélioration du psoriasis. Concernant la tolérance de ce nouveau médicament, on n'a pas observé de signes cliniques significatifs d'immunosuppression, d'infections opportunistes ou de tumeurs [127,130].

- L'infliximab (Rémicade®) :

C'est un anticorps monoclonal (IgG1) chimérique (humain-murin) qui se lie au TNF- α . Il inhibe la production d'autres cytokines pro-inflammatoires, réduisant l'infiltration cellulaire et éventuellement la prolifération des kératinocytes. L'infliximab s'est avéré efficace sur les lésions cutanées et l'arthrite psoriasique ainsi que sur le psoriasis pustuleux chez les patients résistants aux thérapeutiques en cours. Il faut souligner l'existence d'un risque de survenue d'infections et de lymphomes lors de l'utilisation des anti-TNF. La plupart sont des lymphomes non hodgkiniens. L'induction de lupus érythémateux sous inhibiteurs du TNF- α (Induction d'anticorps anti-nucléaires et anti-DNA) a été observée. D'autres études ont mis en évidence

une bonne tolérance de l'infliximab chez de nombreux patients dont la plupart tiraient profit de cette thérapie [127,128]. En France, Rémicade® possède l'autorisation de mise sur le marché (AMM) uniquement pour le rhumatisme psoriasique.

- Adalimumab (Humira®) :

C'est un anticorps monoclonal humain recombinant anti-TNF α qui a récemment prouvé son efficacité dans le traitement du psoriasis. En France, l'adalimumab a d'abord été indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique en 2005, avant d'obtenir en janvier 2008, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement du psoriasis.

3- Les Moyens physiques :

3-1. L'UVB thérapie :

Originellement, c'était les UVB à spectre large avec une longueur d'onde de 280–320nm qui ont été utilisées pour le traitement du psoriasis, et ce n'est qu'aux années 1980 qu'il y avait l'apparition des UVB à spectre étroit (311–313nm), avec le développement de tubes fluorescents d'UVB à spectre étroit qui sont plus chers mais ont l'avantage d'être plus efficaces et moins nocifs que les UVB à spectre large. Avant toute photothérapie, il faut d'abord déterminer la dose érythémateuse minimale (DEM), sur la base du phototype du patient, prescrire une protection oculaire, une crème solaire pour la face, et une protection imperméable aux UV pour les organes génitaux externes. L'UVB thérapie est souvent utilisée 2 à 3 fois par semaine avec une dose initiale selon le phototype ou 70% de la DEM, et une escalade de dose prudente (de 30% si pas d'érythème, 20% si érythème minime), une fois une bonne réponse est atteinte, il faut réduire la fréquence du traitement. Peu de

données sur les effets secondaires de L'UVB thérapie sont publiées, mais le plus fréquent c'est l'érythème et les plus typiques sont la sensation de brûlure durant le traitement, la dyscoloration ou l'hyperpigmentation et le décollement bulleux. Les principales contre-indications de cette photothérapie sont le xeroderma pigmentosum et les autres gènodermatose avec un risque accru de néoplasie cutanée, ou d'une photosensibilité, le lupus érythémateux systémique, les photodermatoses et les cancers cutanés [127].

3-2. La photochimiothérapie (PUVA-thérapie) :

Elle consiste en l'administration préalable à l'exposition aux UVA particulièrement du photosensibilisateur : le psoralène par voie orale/PUVA, ou topique sous forme de lotion ou bain. Elle induit une variabilité d'effets biologiques qui contribuent probablement à son effet antipsoriasique, elle exerce un effet immunosupresseur et anti-inflammatoire par la réduction de la mobilité des cellules présentatrices d'antigène, l'inhibition de l'activation des lymphocytes T, et par l'induction d'apoptose des lymphocytes T activés. Elle entraîne également une inhibition de l'hyperprolifération épidermique par l'interaction de l'ADN kératinocytaire avec les UV, et un effet antiangiogénique qui peut avoir un effet thérapeutique.

3-3. L'UVB thérapie à domicile :

prescrite actuellement pour le traitement du psoriasis, même s'elle reste encore un sujet de débat à cause de l'absence d'étude clinique randomisée, sachant qu'elle présente un bon rapport effet – bénéfice – risque, avec un prix égal à celui de la photothérapie hospitalière, en plus d'une meilleure

observance, puisqu'elle prend en considération le temps et la distance [127].

3-4. La photothérapie excimer :

Elle constitue un progrès sur le plan de l'efficacité et de la tolérance avec une efficacité comparable à celle de la PUVA - thérapie, avec moins d'irritation au traitement locale, et une tolérance meilleure en terme de réaction phototoxique érythémateuse que celle des UVB à spectre large. Ce traitement paraît plus efficace quant au blanchiment des lésions que la photothérapie conventionnelle, avec une réponse plus rapide généralement après 8 à 10 traitements. Le seul inconvénient de cette thérapie est le coût du traitement.

METHOTREXATE

I. Pharmacologie et indications :

1- Structure et propriétés physico-chimiques :

– Dénomination commune :

Méthotrexate (MTX).

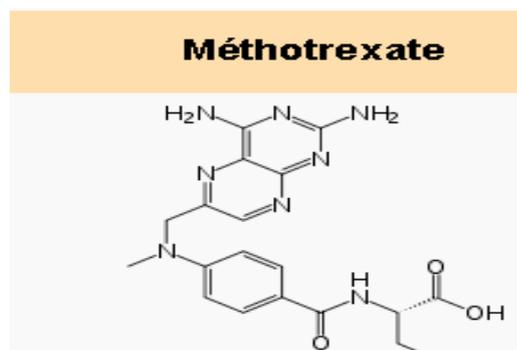
– Dénomination chimique :

Acide N-[4-[(2,4-diaminoptéridin-6-yl)méthyl]méthylamino]benzoyl]-Lglutamique.

– Formule et masse moléculaires :

C₂₀ H₂₂ N₈ O₅ (454.45 g/mol)

– Formule développée :



– Propriétés physico-chimiques :

- Forme physique : Poudre cristalline jaune à brun orangé, ne contient pas plus de 12 % d'eau. Le méthotrexate est un mélange d'acide 4-amino-10-méthylfolique et de composés étroitement apparentés. Il est l'équivalent d'au moins 94 % de C₂₀ H₂₂ N₈ O₅, calculé sur la base anhydre. La solution parentérale est préparée avec le sel sodique, mais l'activité est toujours exprimée d'après l'acide.
- Solubilité : Pratiquement insoluble dans l'eau, le chloroforme, l'éther et l'alcool, mais très soluble dans des solutions diluées d'acides minéraux, d'hydrates et de carbonates alcalins.

2- Renseignements sommaire sur le médicament :

Nom commercial	Substance active (DCI)	Forme & Présentation	Prix public Maroc (PPM)	(P) : Princeps (G) :Générique	Remboursement
LEDERTREXATE	METHOTREXATE 5 MG	<i>SOLUTION INJECTABLE (1 FLACON 2ml)</i>	<i>20,40 DH</i>	<i>P</i>	<i>Remboursable</i>
LEDERTREXATE	METHOTREXATE 25 MG	<i>SOLUTION INJECTABLE (1 FLACON 1ml)</i>	<i>36,30 DH</i>	<i>P</i>	<i>Remboursable</i>
METHOTREXATE BELLON	METHOTREXATE 5 MG	<i>SOLUTION INJECTABLE (1 FLACON 2ml)</i>	<i>21,20 DH</i>	<i>P</i>	<i>Remboursable</i>
METHOTREXATE BELLON	METHOTREXATE 25 MG	<i>SOLUTION INJECTABLE (1 FLACON 1ml)</i>	<i>36,30 DH</i>	<i>P</i>	<i>Remboursable</i>
METHOTREXATE MYLAN	METHOTREXATE 5 MG	<i>SOLUTION INJECTABLE (10 FLACON 2ml)</i>	<i>178,00 DH</i>	<i>G</i>	<i>Remboursable</i>

Tableau 5 : Fiche pratique du MTX [131]

3. Mécanismes d'action du MTX dans le psoriasis :

Le MTX semble exercer ses effets en agissant à la fois comme un agent immunomodulateur et anti-métabolite. Multiples mécanismes d'action peuvent expliquer son efficacité clinique dans le traitement du psoriasis. Toutefois, ces mécanismes restent encore insaisissables. Des études antérieures étaient non concluantes, en raison des limitations dans les systèmes des tests impliqués des réponses cellulaires, et en rapport aussi avec la variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique et de la réponse au MTX.

3-1. Inhibition des molécules d'adhésion (ICAM-1 et E-Sélectine) :

L'expression endothéliale des molécules d'adhésion au niveau des vaisseaux dermiques, représente une étape critique dans la pathogenèse du psoriasis. Grâce à cette expression que les cellules T se localisent au niveau des sites d'inflammation. Plusieurs études ont suggéré que le MTX inhibe l'expression des molécules ICAM-1 sur la surface des cellules endothéliales. Yamasaki et al ont démontré que suite à une exposition in vitro au MTX, les cellules

endothéliales n'expriment plus L'ICAM-1, cela est dû à une stimulation de l'expression du gène suppresseur d'ICAM-1. En outre, E-sélectine est une autre molécule d'adhésion cellulaire permettant aux cellules T de traverser vers la peau avec une expression plus élevée au cours du psoriasis sévère. Dans l'étude de Sigmundsdottir, des biopsies cutanées successives – pratiquées pour des patients psoriasiques traités par MTX – ont révélé une baisse progressive de l'expression de l'E-sélectine au fur et à mesure du traitement [132]. Ces études fournissent des preuves préliminaires à propos du MTX, et sa capacité à inhiber les molécules d'adhésion cellulaire ICAM-1 et E-sélectine. C'est probablement le mécanisme le plus important par lequel le MTX exerce son effet thérapeutique au cours du psoriasis.

3-2. Mort cellulaire des lymphocytes T :

Dans les années 1990, Jeffes et al ont démontré que les cellules T sont mille fois plus sensibles à la cytotoxicité du MTX par rapport aux lignées des cellules épithéliales [133]. De nombreuses études ont donné plus tard des résultats similaires, ce qui confirme que le MTX peut induire la mort des cellules T activées [134]. La vulnérabilité des cellules T activées à la toxicité du MTX aboutit à sa cytolysse avec de faibles doses par rapport à celles nécessaires pour d'autres types cellulaires.

3-3. Production de TNF- α par les cellules T activées :

Plusieurs études ont signalé que le MTX modifie la synthèse de plusieurs cytokines, y compris IL-1, IL-2, IL-4, IL-8, INF- γ et TNF- α , avec une réduction significative des concentrations sériques et synoviales notamment celle des TNF- α [135]. Gérard et al ont soutenu cette observation, après avoir administré le MTX à faible dose par voie orale, ils ont remarqué deux heures

plus tard une baisse significative des taux sériques de TNF- α [136]. Ces observations suggèrent ainsi que le MTX peut réduire la production de TNF- α par les cellules T activées [137]. La signification clinique de ce mécanisme est toutefois mal connue vu les variabilités interindividuelles concernant la synthèse de TNF- α .

3-4. Maturation et différenciation des kératinocytes :

Dans l'essai de Schartz et al, les kératinocytes ont présenté des modifications histologiques compatibles avec des phases plus matures de développement après leurs expositions au MTX. Cet agent peut jouer ainsi un rôle dans l'induction de la différenciation et de la maturation des kératinocytes [138].

3-5. Mort des kératinocytes :

Le MTX est un anti-métabolite qui se lie de façon irréversible à la dihydrofolate réductase avec une affinité plus grande que l'acide folique. Cette liaison empêche la synthèse de novo du précurseur pour la thymidine-nucléotide de l'ADN. Les cellules deviennent moins susceptibles d'entrer dans la phase S du cycle cellulaire avec une disponibilité réduite des précurseurs. Une étude menée par Heenen et al a conclu que le MTX à faible dose induit une apoptose significative des kératinocytes [139]. Cependant, cette étude a été basée uniquement sur des kératinocytes sains, sachant que les kératinocytes des plaques psoriasiques possèdent une résistance accrue vis-à-vis l'induction de l'apoptose par rapport aux kératinocytes sains, d'où l'intérêt de vérifier si ces résultats sont applicables au psoriasis. Des études complémentaires sont nécessaires dans ce point-là.

3-6. L'angiogenèse :

L'inhibition de l'angiogenèse par MTX est relativement un nouveau domaine de recherche. Très peu d'études déjà en désaccord ont discuté ce thème. Une étude réalisée en 2003 a signalé que le MTX peut empêcher l'angiogenèse in vivo. Par contre, une étude publiée en 2005 a rapporté que le MTX n'a eu aucun effet sur l'angiogenèse [140]. Donc la relation entre l'inhibition de l'angiogenèse et l'efficacité clinique du MTX reste encore non confirmée.

3-7. L'inhibition de la prolifération kératinocytaires :

En 1992, Schwartz et al ont conclu que l'effet bénéfique du MTX sur le psoriasis peut être attribué aussi à sa capacité présumée à limiter la prolifération excessive des kératinocytes par inhibition de la synthèse des nucléotides [141]. En 2003, une étude in vitro n'a pas trouvé d'un retentissement significatif du MTX sur la croissance des kératinocytes sous MTX [142]. Enfin, une récente étude ex vivo a rapporté une diminution des marqueurs associés à la prolifération dans les biopsies cutanées pratiquées sur des patients psoriasiques traités par MTX [143].

3-8. Inhibition des Cellules présentatrices de l'antigène :

Les études publiées – portant sur l'effet du MTX sur les cellules de Langerhans (CL) – confirment que le MTX n'a pas d'effet sur la viabilité des CL [144]. Liu et al ont trouvé seulement une réduction modeste des capacités immunostimulantes de CL, après une incubation avec le MTX, ils ont conclu ainsi que c'est peu probable que le MTX exerce son efficacité par suppression des CL, au vu la nécessité des dosages élevés de MTX pour une réponse modeste [145].

4- Caractéristiques pharmacocinétiques du MTX :

4-1. Absorption :

L'absorption du MTX administré par voie orale semble dépendre de la dose. Les concentrations sériques maximales sont atteintes en une heure ou deux. Borsi et al ont montré que la clairance est diminuée si les doses sont augmentées à cause d'un effet de saturation. En général, le MTX est complètement absorbé à la suite de l'administration parentérale et, après l'injection intramusculaire, les concentrations sériques maximales surviennent dans un délai de 30 à 60 minutes [146].

4-2. Distribution :

Le MTX pénètre dans les cellules par l'intermédiaire des transporteurs de folates réduites (RFC), et se trouve ainsi en concurrence avec des folates réduites pour ce qui est du transport actif à travers les membranes par un processus de transport actif à un seul vecteur [147]. À des concentrations sériques supérieures à 100 μmol , la diffusion passive devient une voie importante par laquelle des concentrations intracellulaires efficaces peuvent être obtenues, dans le sérum, environ 50 % du MTX est lié aux protéines [148]. Des études menées en laboratoire démontrent que les différents composés, tels que les sulfamides, les salicylates, la tétracycline, le chloramphénicol et la phénytoïne, peuvent le déplacer de sa liaison avec l'albumine plasmatique. Le MTX administré par voie orale ou parentérale ne traverse pas la barrière hémato-céphalo-rachidienne aux doses thérapeutiques.

4-3. Métabolisme :

Après l'absorption, le MTX subit un métabolisme hépatique et intracellulaire, et est transformé en polyglutamates qui peuvent être reconvertis en MTX grâce à des enzymes hydrolases. Ces polyglutamates sont des inhibiteurs de la dihydrofolate-réductase et de la thymidylate-synthétase. De faibles quantités de polyglutamates de MTX peuvent demeurer dans les tissus pendant de longues périodes. La rétention et l'action prolongée de ces métabolites actifs varient selon les cellules, tissus et tumeurs. Une petite quantité du médicament peut être métabolisée en 7-hydroxyméthotrexate (7-OH-MTX) au niveau du foie aux doses habituellement prescrites. Ce métabolite représentant moins de 10% du médicament excrété, n'a pas d'action cytotoxique, mais entre en compétition avec le MTX pour le transport intracellulaire et l'excrétion rénale. Son accumulation peut devenir importante aux doses élevées. L'autre principal métabolite du MTX, l'acide 2,4-diamino-N10-méthylptéroïque (DAMPA), non toxique, représente moins de 5 % du médicament excrété dans les urines. Il est formé par hydrolyse du MTX par des carboxypeptidases bactériennes après sécrétion biliaire du MTX dans le tractus gastro-intestinal. Le MTX est également métabolisé au niveau intracellulaire, notamment dans les cellules néoplasiques et les hépatocytes. Dans la cellule, le MTX fixe un ou plusieurs résidus glutamate sous l'influence de la folyl-polyglutamate synthétase (FPGS), et la forme polyglutamylée lui permet de rester plus longtemps à l'intérieur des cellules [149].

4-4. Demi-vie :

La demi-vie terminale enregistrée pour le MTX est d'environ 3 à 10 heures dans le cas des patients traités au MTX pour un psoriasis ou une polyarthrite rhumatoïde. Chez les patients recevant des doses élevées de MTX, la demi-vie terminale est de 8 à 15 heures [149].

4-5. Elimination :

L'excrétion du MTX se fait essentiellement par voie rénale. Elle dépend de la dose et de la voie d'administration. 80 à 90 % d'une dose administrée par voie parentérale est excrétée inchangée dans les urines en moins de 24 heures [150]. L'excrétion par la bile est limitée, ne correspondant qu'à 10 % ou moins de la dose administrée. L'excrétion rénale se fait par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active [151]. Une élimination non linéaire attribuable à la saturation de la réabsorption tubulaire rénale a été observée chez des patients psoriasiques à des doses entre 7,5 et 30 mg [152]. Le MTX et le 7-OH-MTX sont mieux éliminés en milieu alcalin, et un pH < 7 peut contribuer à une précipitation de ces composés dans les urines, en partie responsables de la néphrotoxicité. La vitesse de la clairance du MTX varie grandement et diminue généralement aux doses élevées. Le retard de la clairance du médicament a été identifié comme l'un des principaux facteurs responsables de la toxicité du MTX. Certains ont émis l'hypothèse que la toxicité du MTX pour les tissus normaux dépendrait davantage de la durée de l'exposition au médicament que de la concentration maximale atteinte [153]. Lorsqu'un patient présente un retard de l'élimination du médicament en raison d'une fonction rénale diminuée, d'un épanchement dans un troisième compartiment ou pour un autre motif, les concentrations sériques

de MTX peuvent demeurer élevées pendant de longues périodes.

4-6. Interactions médicamenteuses :

Il existe des interactions médicamenteuses dont les mécanismes sont les suivants :

- Augmentation de la fraction libre plasmatique : de nombreuses substances sont susceptibles de déplacer la liaison du MTX avec l'albumine, faisant croître la toxicité par augmentation de la fraction libre active de la molécule. C'est le cas, en particulier, pour les sulfamides, l'acide salicylique, la tétracycline, le chloramphénicol, la phénytoïne, la phénylbutazone et les barbituriques.
- Diminution de l'élimination rénale par les médicaments réduisant le flux sanguin rénal comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Diminution de l'absorption digestive : les antibiotiques non absorbés par la muqueuse digestive comme la néomycine ou la colistine peuvent diminuer l'absorption du MTX après une prise orale.
- Interactions pharmacodynamiques : les médicaments qui diminuent le taux des folates intracellulaires (sulfamides, phénytoïne) peuvent augmenter la toxicité du MTX.

5- Indications dermatologiques du MTX :

5-1. Le Psoriasis :

Il s'agit de la seule indication, parmi les pathologies dermatologiques, pour laquelle le MTX possède une AMM. Le cadre officiel de prescription est « le psoriasis de l'adulte dans sa forme étendue (> 50 % de surface corporelle) et résistant aux thérapeutiques classiques comme la PUVAthérapie et les rétinoïdes, l'érythrodermie psoriasique, éventuellement

le psoriasis pustuleux généralisé [154]. Malgré l'absence de cadre officiel, le MTX était utilisé « hors AMM » de puis plus de 30 ans par les dermatologues dans le traitement du psoriasis [155].

5-2. Autres pathologies dermatologiques :

- Troubles de la kératinisation :

Le pityriasis rubra pilaire (PRP) est une pathologie rare, parfois responsable d'érythrodermie. Une publication ancienne a rapporté l'efficacité du MTX chez six malades atteints de PRP très étendu et d'évolution prolongée [156]. Par la suite, de courtes séries ont rapporté une efficacité du MTX, le plus souvent après échec des rétinoïdes par voie orale, parfois en association avec eux [157].

- Pathologies prolifératives cutanées :

- Le kératoacanthome : Un traitement local, par injections intra-lésionnelles de MTX (25 mg/ml) dans le cas de lésions très volumineuses et/ou de localisation particulière avec risque de cicatrice inesthétique, peut être proposé avec une disparition en deux à quatre semaines [158].

- Les lymphomes cutanés T: une série rétrospective de 29 malades atteints de lymphomes cutanés T érythrodermiques de type syndrome de Sezary a retrouvé une efficacité du MTX administré une fois par semaine par voie orale, intramusculaire ou sous-cutanée. Le taux global de réponse était de 58 % dont une grande majorité de remissions complètes, avec des effets secondaires mineurs [159].

- La papulose lymphomatoïde et autres pathologies cutanées lymphoprolifératives CD 30 positives: une étude rétrospective récente a rapporté la bonne efficacité du MTX par voie orale ou intramusculaire.

Les effets secondaires étaient la encore fréquents mais toujours mineurs et/ou transitoires [160].

- Maladies inflammatoires cutanées :

La pemphigoïde bulleuse : une équipe rapporte l'efficacité et l'excellente tolérance du MTX chez huit sujets âgés, traités pour une pemphigoïde bulleuse cortico-résistante. L'introduction du MTX a permis dans tous les cas un contrôle de la maladie dans des délais allant de un mois à 18 mois [161].

6- Contre-indications du Méthotrexate :

6-1. Contre-indications absolues :

- Grossesse :

Le MTX est un médicament puissamment tératogène. Il est donc totalement contre-indiqué de donner ce traitement à une femme en âge de procréer si elle n'a pas une contraception efficace. Cette contraception doit être poursuivie pendant tout le temps du traitement et jusque 3 mois après l'arrêt du traitement compte tenu de la persistance prolongée de métabolites intracellulaires du MTX [149].

- Allaitement :

Le MTX passe faiblement dans le lait, il faut donc l'éviter également chez la femme nourissant au sein. Deux observations disponibles dans la littérature font état d'un très faible passage du MTX dans le lait. Cependant, ces dosages ont été réalisés après une prise unique de MTX, et ces résultats ne peuvent être extrapolés aux traitements répétés. A la lumière de ces éléments, il est préférable, par prudence, d'attendre 24 heures (7 demi-vies), après l'administration du MTX pour allaiter un enfant [149].

- Hépatopathie évolutives.
- Consommation excessive d'alcool.
- Processus infectieux sévère évolutif.
- Les hémopathies.
- Impossibilité d'assumer le suivi clinique et biologique.
- Prescription des médicaments antifoliques.

En particulier le Sulfaméthoxazole–triméthoprime (Bactrim®) qui diminue l'excrétion urinaire du MTX et modifie aussi sa liaison à l'albumine, d'où le risque de pancytopénie. Ce risque est plus grand si la dose de MTX est élevée et si le sujet a une clairance de la créatinine de base altérée, ce qui impose une vigilance particulière chez le sujet âgé souvent polymédicamenté [162].

6-2. Contre-indications relatives :

Les contre-indications relatives sont nombreuses et nécessitent plutôt une surveillance plus rapprochée.

- **Fonction rénale peu diminuée :**

Toute anomalie de la fonction rénale nécessite le changement du traitement ou la réduction de la dose du MTX de 85%.

- Fonction hépatique perturbée.
- Bilan hématologique perturbée.
- Déficit immunitaire.
- **Prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens :**

La prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'aspirine à fortes doses risquent de déplacer le MTX de sa liaison à l'albumine et d'augmenter le MTX libre pharmacologiquement actif (les petites doses d'aspirine données à visée anticoagulante n'ont évidemment aucune incidence sur la tolérance du MTX) [162].

II. Mode de prescription et surveillance :

1- Evaluation du patient psoriasique :

L'hospitalisation est souvent motivée au cours du psoriasis sévère par l'intensité des signes généraux, et aussi pour la réalisation des bilans paracliniques. L'hospitalisation permet aussi une prise en charge multidisciplinaire [163]. Avant de commencer un traitement par le MTX, il faut un examen clinique complet pour s'assurer que le patient est en bonne santé et qu'il n'a pas d'une contre-indication ou d'une comorbidité associée. Les examens paracliniques seront aussi indispensables dans le choix des traitements, Ils sont donc à demander au moins à titre systématique lors de la première évaluation du malade psoriasique [164].

2- Voie d'administration :

Le MTX peut être administré par voie orale, sous forme de comprimés à 2,5 mg ou par voie sous-cutanée ou intramusculaire. En cas d'administration orale, l'absorption digestive n'est pas toujours excellente, et il existe un premier passage hépatique. Pour ces raisons, on observe pour certains patients que l'administration sous-cutanée ou intramusculaire est mieux tolérée et plus efficace. Au-delà d'une dose orale de 20 mg en une prise, l'absorption digestive diminue. Il est donc préférable, lorsque l'on administre le MTX par voie orale, de fractionner les doses en trois prises à 12 heures d'intervalle. Enfin l'administration intramusculaire ou sous-cutanée permet une meilleure observance. Les erreurs sont plus fréquentes lorsque l'administration se fait par voie orale. Il est donc prudent de commencer le traitement par voie intramusculaire ou sous cutanées et puis, après quelques

mois, lorsque le traitement est réellement efficace et que le malade est parfaitement habitué à la prise hebdomadaire, de passer à la voie orale [165].

3- Posologie et fréquence d'administration

L'utilisation de très petites doses quotidiennes (2,5 mg) est abandonnée depuis plus de 35 ans. Cette technique semble en effet moins bien tolérée et moins efficace que l'administration hebdomadaire actuellement utilisée. De rares patients présentent une susceptibilité très particulière au MTX, pour cette raison la première administration se fait toujours à petite dose : 5 ou 7,5 mg, les posologies suivantes sont administrées selon deux grandes stratégies adoptées en Europe : dans le sud de l'Europe, on passe directement à la dose efficace : 20 mg en dessous de 65 kilos et 25 mg au-dessus, tandis qu'en nord de l'Europe, la préférence va à une montée très progressive des doses en augmentant de 5 mg à chaque administration hebdomadaire, jusqu'à trouver la dose suffisamment efficace. Il est probable que cette dernière stratégie soit moins efficace [165].

4- Surveillance sous traitement :

La surveillance sanguine est bien codifiée. Elle doit toujours être réalisée dans les deux jours précédents la prise du médicament pour éviter les anomalies passagères non significatives, souvent observées juste après la prise du MTX. La surveillance hépatique classiquement conseillée, en particulier par les guidelines américaines, est de réaliser une ponction biopsie hépatique après chaque dose cumulative de 1,50 g de MTX. Plus récemment il a été clairement démontré que le dosage du procollagène III permet lorsque ce dosage est normal d'être pratiquement certain de l'absence d'atteinte hépatique liée à la prise de MTX. Ainsi, une équipe

anglaise a pu montrer que le dosage, tous les 3 mois de procollagène III, leur a permis de diminuer par 6 le nombre de ponctions biopsies hépatiques. La surveillance hépatique de choix est actuellement d'une part une association de tests biologiques témoignant de la fibrose hépatique : le Fibrotest, parfaitement validé dans les atteintes hépatiques de l'hépatite C, et d'autre part, par le Fibroscan qui permet d'évaluer la fibrose hépatique de manière non invasive [166].

5- Les scores de sévérité du psoriasis grave :

- **Physician's Global Assessment (PGA)**

Ce score classe le patient dans une parmi 6 catégories en fonction de l'aspect et de l'extension des plaques par rapport à une évaluation de départ. Cette méthode est simple mais reste peu précise, peu utile [167].

- **Psoriasis Area and Severity Index (PASI):**

C'est l'outil le plus utilisé pour la mesure du degré de sévérité du psoriasis et l'évaluation des protocoles thérapeutiques, car objectif et reproductible. Il repose sur l'évaluation des symptômes et de la surface atteinte :

- **Surface** : la peau est envisagée selon 4 régions corporelles avec des proportions schématiques quant à la surface corporelle :
 - Tête : 10%.
 - Membres supérieurs : 20%.
 - Tronc : 30%.
 - Membres inférieurs : 40%.

Selon la proportion d'atteinte de la zone en question, la quote variera de 0 (absence d'atteinte au niveau de la zone considérée) à 6 ($\geq 90\%$ d'atteinte dans la zone considérée).

- **Symptômes:** Erythème, desquamation et infiltration. Chacun de ces paramètres est quotté de 0 à 4.

Ainsi, le score peut s'échelonner entre 0 et 72. L'un des avantages de ce score est la possibilité de mesure par le patient lui-même [167].

Score	0	1	2	3	4	5	6
Erythème	Absence	Léger	Modéré	Sévère	Très sévère	—	—
Infiltration	Absence	Léger	Modéré	Sévère	Très sévère	—	—
Desquamation	Absence	Léger	Modéré	Sévère	Très sévère	—	—
% surface atteinte	0	< 10%	10–29	30–49	50–69	70–89	90–100

(Indiquez les différents scores de l'atteinte des différentes parties du corps).

Tête (T1)		Score	Tronc (T2)		Score
Erythème		_	Erythème		_
Infiltration		_	Infiltration		_
Desquamation		_	Desquamation		_
Total -		_ _	Total -		_ _
Surface atteinte		_	Surface atteinte		_
X Total		_ _	X Total		_ _
X 0,1 -		_ _ , _	X 0,3 -		_ _ , _
Membres sup (MS)		Score	Membres inf (MI)		Score
Erythème		_	Erythème		_
Infiltration		_	Infiltration		_
Desquamation		_	Desquamation		_
Total -		_ _	Total -		_ _
Surface atteinte		_	Surface atteinte		_
X Total		_ _	X Total		_ _
X 0,2 -		_ _ , _	X 0,4 -		_ _ , _
PASI = T1 + T2 + MS + MI = _ _ _ , _ (pas d'atteinte = 0 et score maximum = 72)					

Psoriasis Area and Severity Index (PASI): Modalités de cotation.

- Salford Psoriasis Index (SPI):

Ce score exprime le PASI, un score psychosocial et un indice relatif à la nature des traitements utilisés. Le résultat s'exprime en trois chiffres,

quottés chacun de 0 à 10 : le premier traduit les symptômes, le second l'impact psychosocial de la maladie, et le dernier sa sévérité historique (traitements systémiques, hospitalisations, épisodes d'érythrodermie).

- **The Copenhagen Psoriasis Severity Index (CoPSI):**

Cet indice reprend les principes du PASI et repose sur l'évaluation des 3 symptômes, érythème, épaisseur des plaques et desquamation, en les quottant chacun de 0 (absent) à 3 (grave). La surface corporelle est considérée selon 10 régions : visage, cuir chevelu, mains et poignets, restant des membres supérieurs, face antérieure du thorax et de l'abdomen, dos, fesses et région sacrée, organes génitaux, pieds et chevilles et le restant des membres inférieurs.

- **Dermatology Life Quality Index (DLQI):**

Le score DLQI est une échelle d'évaluation de la qualité de vie du patient psoriasique. Dix questions sont posées au patient à propos de l'impact de son psoriasis au cours de la semaine précédente, sur sa profession, ses loisirs, son couple, sa vie sociale... . Le résultat se situe entre 0 et 30 et plus le nombre est élevé, plus le psoriasis est considéré comme sévère [168].

6- Place de supplémentation en acide folique :

Plusieurs essais parlaient d'un avantage pour cette supplémentation. D'autres études ont révélé aussi quelques inconvénients de l'acide folique. Selon Strober et Menon, pour les patients psoriasiques traités par MTX avec une supplémentation en acide folique de 35 mg / semaine, aucune réduction d'efficacité n'a été trouvée [169]. Une autre étude a montré que le retrait de folate – pour des patients sous MTX – a été corrélée avec une récurrence des effets secondaires y compris essentiellement les troubles

digestifs. L'étude a signalé aussi que la poursuite de la supplémentation n'a pas influencé l'efficacité du MTX [170]. En revanche, des études récentes ont remis en cause ces conclusions en parlant de quelques inconvénients à l'utilisation de folate tout particulièrement la réduction de l'effet anti-psoriasique du MTX. Dans une étude, randomisée sur 22 patients psoriasiques mis sous MTX associé à la supplémentation en acide folique, une aggravation du psoriasis a été notée, sans amélioration significative à propos des effets secondaires [171]. Cependant, les résultats de cette étude doivent être interprétés avec prudence, car la taille de l'échantillon est assez petite. D'un autre côté, Kirby et al ont interrogé 153 dermatologues sur l'utilisation de supplémentation en acide folique, 75 % d'eux prescrivent l'acide folique pour leurs patients psoriasiques traités par MTX dont les trois quart (74%), la prescription n'est faite que si les effets secondaires sont développés, alors que le reste (26%) l'ont prescrit d'emblée pour tous les patients. La dose la plus couramment utilisée était de 5 mg tous les jours sauf le jour du traitement [172]. Boffa et al ont également mené une enquête auprès de 59 dermatologues et ont trouvé que 32 % prescrivent régulièrement de l'acide folique à tous les patients recevant le MTX, 32 % l'ont fait dans certains cas, et 36 % ne le prescrivent jamais [173].

III. Efficacité du MTX dans le psoriasis :

1- Efficacité initiale :

1-1. Efficacité du MTX en monothérapie :

L'efficacité du MTX dans le traitement du psoriasis est si évidente depuis si longtemps donnant des résultats parfois spectaculaires qu'elle n'a été que

très peu étudiée selon une méthodologie moderne. Le MTX est donc l'un des plus anciens traitements immunosuppresseurs et anti-inflammatoires donné par voie systémique et utilisé en dermatologie. La grande majorité des essais cliniques non comparatifs sont en faveur d'une efficacité du MTX [165]. Dans l'étude rétrospective de Kumar et al, une amélioration de > 75 % a été obtenue chez 88% des patients dans une durée moyenne de 5,1- 8,5 semaines, seulement trois patients avaient des perturbations significatives au niveau du bilan hépatique [174]. Une étude hollandaise a montré que le MTX permettait d'obtenir, en 16 semaines, une rémission complète des lésions (PASI 90) chez 40 % des patients et une rémission partielle (PASI 75) chez 60% des patients, sachant que les doses de MTX utilisées dans cette étude, sont sensiblement plus faibles que celles utilisées dans les autres pays. Il est donc probable que l'efficacité réelle du MTX soit supérieure [175]. Dans l'étude rétrospective de van Dooren et al, 113 patients atteints de psoriasis sévère ont été traités par MTX à faible dose. La posologie hebdomadaire maximale était de 15 mg dont 81% des patients ont répondu au traitement [175]. Au Maroc, dans l'étude réalisée au CHU Ibn Rochd de Casablanca, l'efficacité du MTX est généralement constatée après 8 semaines de traitement, avec une rémission complète dans 77 % des cas et partielle dans 23 % [28]. Dans l'étude menée à l'hôpital Errazi à Marrakech, les résultats obtenus avec MTX sont satisfaisants avec une rémission complète constatée chez 50% des patients [38]. Dans l'étude réalisée dans l'Hôpital Militaire Mohammed V de Rabat, une rémission complète a été obtenue dans 77 % contre 23 % de rémission partielle aussi bien dans le psoriasis érythrodermiques, pustuleux que dans le psoriasis étendu [37].

Le tableau 6 montre les différentes études internationales faites dans lesquelles le MTX a été utilisé en monothérapie contre le psoriasis grave :

Auteurs	Type de l'étude	Nombre de patients	Dose et du MTX utilisée	Résultats
<i>Schewach et al</i>	<i>Etude prospective</i>	17	12.5–37.5 mg/Sem	Rémission complète chez 3 patients, bonne à modérée chez 11 et minime chez 3 cas.
<i>Baker et al</i>	<i>Etude prospective</i>	18	25 mg/Sem	Réponse thérapeutique satisfaisante chez 11 patients (63%) et minime chez 5 patients.
<i>Weinstein et al</i>	<i>Etude prospective</i>	26	7,5 mg/Sem	20/26 des patients atteints une amélioration de 75-100%
<i>Collins et al</i>	<i>Etude rétrospective 10 ans</i>	40	12,5-15 mg/Sem	MTX était particulièrement efficace dans le contrôle de le psoriasis érythrodermique et psoriasis pustuleux généralisé
<i>Van Dooren-Greebe et al</i>	<i>Etude rétrospective sur 22 ans</i>	113	15 mg/Sem	81% des patients ont présenté de rémission
<i>Van Dooren-Greebe et al</i>	<i>Etude rétrospective</i>	10	15 mg/S	Arrêt du MTX à long terme conduit à une réduction substantielle de la dose cumulée de MTX
<i>Haaustein et al</i>	<i>Etude rétrospective sur 26 ans</i>	157	15-20 mg/Sem	Bonne réponse observée chez 76% des patients, une réponse modérée chez 18% et minime dans 6% des cas.
<i>Kumar et al</i>	<i>Etude rétrospective sur 20 ans</i>	244	0.3–0.5mg/kg/Sem	88% des patient le PASI 75 dans une durée moyenne de 8.5 semaine (\pm 5,1 sem)

Tableau 6 : Efficacité du MTX en monothérapie dans les séries internationales [176]

1-2. MTX et rhumatisme psoriasique :

En 1964, des essais contrôlés par placebo ont été réalisées à propos de l'efficacité du MTX pour le RP. L'amélioration significative était observée non seulement cutanée mais aussi sur la composante articulaire. Au début des années 1970, plusieurs travaux observationnels étaient en faveur d'une efficacité franche du MTX dans le RP, mais également d'une toxicité importante. Il s'agissait en fait de posologies élevées entre 30 et 50 mg par semaine [177]. En 1984, durant l'étude contrôlée de Willkens, 37 patients atteints du RP ont reçu du MTX par voie orale avec une dose variant entre 7,5mg et 15mg par semaine, une amélioration statistiquement significative a été notée à propos de la composante cutanée de la maladie, contrairement aux manifestations articulaires ou les phénomènes inflammatoires

persistent. Pourtant le nombre limité des cas étudiés ainsi que les faibles doses utilisées – par rapport aux normes d'aujourd'hui – n'ont pas permis d'évaluer correctement l'efficacité du MTX [178]. En revanche, durant un grand essai européen contrôlé étudiant l'efficacité du MTX dans le RP, 220 patients ont été inclus sur une période de 5 ans, le MTX a été initié avec la dose de 7,5 mg / semaine, puis se fixer sur la dose de 15 mg par semaine. En se basant principalement sur Le critère PSARC « Psoriasis Arthritis Response Criteria », les résultats n'ont pas montré une efficacité supérieure entre le groupe sous MTX (67 répondeurs /109) et le groupe placebo (61 répondeurs /112). Ces chercheurs ont conclu ainsi que le MTX n'améliore pas la synovite et donc ne modifie pas l'évolution de la maladie, cependant, plusieurs limites ont été signalées à propos de cette étude, tout particulièrement l'utilisation de critère PSARC qui donne plus d'intérêt aux mesures globales subjectives par rapport à l'ACR20 ou la DAS28 [177]. Ceponis – en résumant les résultats de huit études observationnelles à propos de MTX et RP – rapportait une amélioration clinique marquée non seulement cutanée mais intéresse aussi, l'inflammation articulaire (douleur et la raideur matinale.....) [179].

1-3. L'efficacité du MTX et la dose administrée :

En 2011, Montaudie et al ont conclu que la réponse au MTX est dose-dépendante, ils ont recommandé que la dose initiale de MTX devrait être comprise entre 5 et 15 mg / semaine, avec une augmentation rapide de la dose cible de 15-25 mg / semaine durant les 4 semaines suivantes, selon ces auteurs, 60% des patients dont la dose initiale est de 15 mg / semaine, ont atteint le PASI 75 à la semaine 16 du traitement [180]. Selon les essais

indiens, le MTX a montré une excellente efficacité avec peu d'effets secondaires lorsqu'il est administré avec une dose de 0,3–0,5 mg / kg / semaine, maintenue jusqu'à que le PASI 75 soit atteint, après les dose sont reculées progressivement. Ce schéma donne une bonne réponse thérapeutique assez rapide pour la plupart des patients, cependant une surveillance rigoureuse de la tolérance est nécessaire, en raison de la dose initiale relativement élevée de MTX. En outre, les doses efficaces du MTX peuvent être plus minimales pour les sujets âgés, probablement en raison de la clairance rénale réduite. Les patients âgés de 80 ans ont été suffisamment contrôlés en utilisant uniquement 2,5 mg / Sem de MTX. Une corrélation significative a été notée entre la dose thérapeutique minimale de MTX et l'âge du patient. Les doses moyennes hebdomadaires nécessaires pour obtenir une réponse PASI 75 étaient plus faibles chez les patients âgés de 70 ans par rapport aux patients plus jeunes (10,1 vs 13,4 mg / semaine), ceci est en accord avec une étude sur 23 patients âgés de 50 ans traités par MTX, montrant une corrélation inverse entre les doses thérapeutiques minimum et l'âge du patient, 6 sur 10 patients > 70 ans ont été traités avec moins de la dose généralement recommandée de MTX chez les patients plus jeunes [181]. Il est probable que l'augmentation de l'accumulation de médicament qui se produit avec l'âge et avec l'affaiblissement de la fonction rénale liée à l'âge peut expliquer les doses moyennes inférieures de MTX nécessaire pour obtenir une réponse clinique chez les personnes âgées [182]. D'un autre côté concernant l'efficacité du MTX par rapport au choix du rythme d'administration, Radmanesh et al en comparant l'efficacité obtenue suite à la prise hebdomadaire du MTX par rapport à l'administration journalière

chez 202 patients, ils ont constaté que le MTX hebdomadaire est à la fois plus efficace et plus tolérant [183].

2. Efficacité à moyen, et à long terme :

2-1. Fréquence des rechutes après arrêt du MTX :

Bien que le MTX ait été utilisé pendant des décennies pour le traitement du psoriasis, il est étonnamment très peu de données publiées concernant la durée moyenne de rémission du psoriasis après arrêt du MTX. Van Dooren – Greebe et al ont suivi 71 patients qui ont arrêté le MTX. 45% de ces patients avaient besoin d'une autre alternative du MTX après l'installation des récurrences dans les 6 premiers mois suivant l'arrêt du MTX, et 13 % entre 6 mois et 1 an de l'arrêt du traitement. Dans une deuxième étude Van Dooren – Greebe et al, 10 patients psoriasiques ont été suivi pendant 45 semaines après l'arrêt du traitement par le MTX en se basant sur des scores de gravité tracés pour chaque semaine, la moitié des patients a été amené à reprendre le MTX 10 semaine après l'arrêt du traitement [184]. Dans l'étude de l'Hôpital Militaire de Rabat, 6 malades blanchis ont rechuté à l'arrêt du traitement dans un délai de 1 mois à 2 ans, treize patients ont été mis sous des doses d'entretien hebdomadaires à raison de 10 mg, puis 5 mg, trois patients ont rechuté sous 10 mg de MTX et ont imposé le retour à la dose initiale [37]. Dans l'étude de l'Hôpital Ibn Tofaïl, les rechutes après l'arrêt du traitement ont été observées chez 13 patients (59%) [39]. Dans l'étude menée au CHU Ibn Sina de Rabat, les récurrences étaient fréquentes après l'arrêt [27].

2-2. Facteurs déclenchant les rechutes du psoriasis :

L'efflorescence du psoriasis par des facteurs déclenchant est actuellement confirmée par toutes les publications, ces facteurs sont de plusieurs ordres, et de responsabilité estimée très diverse. L'identification des facteurs déclenchant des poussées ne repose pour l'instant que sur la chronologie, c'est-à-dire sur la précession des poussées de psoriasis grave ou de leur aggravation par des événements récurrents tels que les infections touchant essentiellement les voies aéro-digestives supérieures [165]. Les facteurs psychologiques aussi pouvant se voir dans 70% des cas, et l'arrêt d'un traitement immunomodulateur est considéré aussi comme facteur déclenchant des poussées [185]. Il est également reconnu l'intervention de certains médicaments dans le déclenchement d'une poussée de la maladie en particulier les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les bêtabloquants, le lithium, l'interféron alpha et peut-être les sartans, voire les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Il est possible aussi que les facteurs climatiques jouent un rôle sur la date d'apparition des poussés, plus précoces dans les contrées peu ensoleillées, ce qui expliquerait l'apparition particulièrement rapide de la maladie aux îles Faroé [186]. Quant aux facteurs hormonaux, le rôle des œstrogènes a été logiquement avancé pour expliquer le PPG de la grossesse. Ces facteurs de causalité, principalement décrits dans le psoriasis pustuleux, trouvent également une base physiopathologique au vu des propriétés immunostimulantes puissantes de composés viraux ou bactériens, et de la dérégulation des réponses immunitaires innées qui semblent bel et bien caractériser les formes les plus sévères, généralisées de psoriasis pustuleux [165]. Dans l'étude du CHU Ibn

Sina de Rabat, les facteurs déclenchants étaient d'origine médicamenteuse dans 10 cas (52,6 %), infectieuse dans 7 cas (36,8 %) et psychique dans 2 cas (10,5 %) [27]. Dans une autre étude rétrospective faite en même établissement (CHU Ibn Sina de Rabat) portant sur 170 patients psoriasiques, les principaux facteurs déclenchants sont représentés par la prise médicamenteuse (54 %), les infections (17 %), le stress (7 %) et les cures thermales (3,5 %) [187]. Dans l'étude de l'hôpital Errazi, 3 malades rapportaient la notion de deuil, une prise médicamenteuse a été trouvée chez 20 des malades [38]. Dans une étude française réalisée par Lapeyre et al, les facteurs déclenchants ayant pu favoriser la poussée ont motivé l'hospitalisation dans 49,8 % des. Il s'agissait principalement d'interruption thérapeutique (38%), d'épisodes de stress identifiés par le malade (41%), moins souvent d'une infection (20%), d'une introduction d'un nouveau médicament (15,2%), ou très rarement d'un sevrage en corticoïdes (1%). Certains facteurs déclenchants semblaient jouer un rôle plus important en fonction de la forme clinique de psoriasis grave [188].

IV. MTX : association et comparaison :

1- Combinaison avec d'autres agents antipsoriasiques:

1-1. Association : Méthotrexate-Cyclosporine :

L'utilisation de la bithérapie MTX-cyclosporine a été traditionnellement découragée dans le traitement du psoriasis sévère, par crainte de la toxicité cumulative grave. Selon Korstanje, cette combinaison aboutit à une toxicité accélérée avec moins d'efficacité [189]. Cependant, les approches actuelles parlent d'une utilisation sécuritaire de cette bithérapie aussi bien dans la

polyarthrite rhumatoïde que dans le psoriasis grave, et considèrent cette combinaison comme la plus bénéfique à utiliser contre le psoriasis sévère. Dans une étude prospective d'Aydin et al portant sur 20 patients atteints de psoriasis grave, la bithérapie MTX – cyclosporine a donné de bons résultats, avec des effets secondaires à court terme mineures, transitoires et gérables [190]. Dans un essai randomisé par Fraser et al, une amélioration significative de PASI à été constatée dans le groupe traité par la bithérapie MTX–cyclosporine par rapport le groupe placebo [191]. Une étude rétrospective indienne a démontré aussi que la bithérapie MTX – Cyclosporine est efficace contre le psoriasis sans constatation d'effets indésirables graves. Cependant, la peur en utilisant cette association persiste, et le risque des effets indésirables dus à la cyclosporine reste important si la bithérapie est utilisée longtemps. La conférence de consensus 1998 à propos de la cyclosporine a signalé l'intérêt d'un examen attentif du patient psoriasique avant de le traiter par cette combinaison afin de prévenir les éventuels effets secondaires notamment la toxicité rénale puisque les deux médicaments sont essentiellement éliminés par les reins ce qui pourrait entraîner une insuffisance rénale à long terme [192].

1-2. Association : Méthotrexate – Photothérapie :

L'association MTX – photothérapie UVB (MTX–UVB) donne des réponses thérapeutiques très favorables malgré les effets secondaires souvent mineurs. Paul et al – au cours d'une étude ouverte évaluant l'efficacité de cette combinaison – montrait que le psoriasis répond bien à cette association avec des dosages relativement faibles à la fois pour le MTX et pour L'UVB [193]. Mahajan de sa part parlait d'une efficacité de MTX–UVB nettement

plus supérieure que celle de la photothérapie-UVB seule [194]. En outre, Shehzad et al ont signalé que l'association MTX - Puvathérapie (MTX-PUVA) permettait d'obtenir une bonne évolution dans des durées courtes, 8 semaines pour MTX seul, 5,5 pour PUVA-thérapie seule, et 2,5 semaines pour l'association MTX-PUVA [195]. Ces combinaisons conduisent donc à une réduction significative de la dose du MTX et le nombre des séances de la photothérapie. Le MTX augmente toutefois le risque cancérigène de la puvathérapie, d'où l'intérêt d'une surveillance étroite lors de l'utilisation à long terme de cette combinaison.

1-3. Association : Méthotrexate - Acitrétine :

L'association acitrétine-MTX est rarement utilisée. Une revue récente a permis de montrer qu'elle était bien tolérée. Cependant, l'acitrétine à faible dose avec une surveillance biologique plus rapprochée (tous les 15 jours) semble raisonnable. Dans l'étude rétrospective portant sur 18 patients, Lowenthal et al ont démontré que la combinaison MTX-Acitrétine est bien tolérée et souvent efficace [196].

1-4. Association : Méthotrexate - Biothérapie :

Le MTX peut-être également associé à tous les produits de la biothérapie qui sont actuellement adoptés pour la prise en charge du psoriasis grave. Cette association permet surtout de diminuer les doses hebdomadaires du MTX. Dans un essai clinique récemment publié réalisé par Gottlieb et al colligeant 478 patients atteints du psoriasis sévère répartis en deux groupes : Groupe etanercept-MTX et Groupe MTX seul (239 patients par bras), la réponse PASI90 - après 12 semaines de traitement - étaient de 34% contre 23% en faveur de la combinaison, et de 54 % vs 34 % à la

semaine 24 du traitement. Cette étude indique une supériorité significative de l'association etanercept-MTX par rapport au MTX seul [197]. En plus, Yamauchi et al ont montré que la combinaison MTX – etanercept est actuellement mieux efficace que le MTX en monothérapie notamment grâce à la capacité du MTX à inhiber la formation d'anticorps dirigés contre l'étaanercept [198].

Dans une étude contrôlée randomisée colligeant 181 patients avec un RP répartis en deux groupes : groupe Alefacept-MTX (120 patients) et groupe placebo-MTX (61 patients). Après 24 semaines du traitement, 24,5% du groupe Alefacept-MTX ont obtenu l'ACR20, 17 % avec ACR50 et 7 % avec ACR70, alors que 23 % du groupe placebo-MTX ont obtenu l'ACR20, 10 % avec ACR50 et 2 % avec ACR70. En outre, 53 % du bras Alefacept-MTX étaient retrouvés avec le PASI 50 contre 17 % pour le bras Placebo-MTX. Ces résultats montrent que la bithérapie alefacept-MTX est plus efficace pour le traitement de rhumatisme psoriasique [199]. D'un autre côté, la bithérapie MTX – infliximab, potentialise l'activité de l'Infliximab et diminue la rapidité de production d'anticorps anti-Infliximab [200].

2- Comparaison avec d'autres agents antipsoriasiques :

2-1. Méthotrexate et Cyclosporine :

La place du MTX par rapport à la ciclosporine n'est pas bien définie. Le MTX semble avoir une efficacité constante dans toutes les formes de psoriasis, ce qui paraît moins clair pour la ciclosporine. Les deux molécules possèdent des contre-indications et des effets indésirables potentiellement graves, nécessitant une surveillance clinicobiologique rapprochée. La ciclosporine ne peut être prescrite qu'au maximum pendant deux ans, tandis que le MTX

semble pouvoir être prescrit sur de plus longues durées. Dans l'étude cas-témoins de Heydendael et al concernant la comparaison d'efficacité entre le MTX et la cyclosporine au cours du psoriasis sévère, les cas inclus étaient répartis en deux groupes avec 45 patients dans chacun, le PASI75 à 12 semaines était de 60% pour le MTX contre 71% pour la cyclosporine [201]. Flytstrom, Stenberg, et Svensson ont comparé également le MTX à la cyclosporine, 68 patients ont été inclus dans l'analyse, la modification moyenne du score PASI était de 72% dans le groupe de la cyclosporine, et 58 % dans le bras MTX, ils ont conclu que la cyclosporine est statistiquement plus efficace, mais avec plus de patients ayant abandonné la cyclosporine à cause des effets secondaires apparus [202]. Dans une étude népalaise, Karn et al ont trouvé que les deux médicaments (MTX et Cyclosporine) sont tous bénéfiques en termes d'efficacité, pourtant le coût du traitement avec le MTX a été jugé beaucoup plus faible que celui de la cyclosporine, et aussi la facilité d'administration était en faveur du MTX (une fois par semaine contre deux fois par jour) [203].

2-2. Méthotrexate et Infliximab :

L'infliximab et le MTX ont été comparés dans un essai randomisé chez 868 patients atteints de psoriasis sévère, n'ayant préalablement reçu aucun de ces deux traitements. Le PASI75 après 16 semaines était de 78% avec l'infliximab et de 42% pour le MTX, 12% des patients recevant l'infliximab avaient arrêté le traitement pour effet indésirable, contre 4% de ceux avec le MTX [204].

2-3. Méthotrexate et Adalimumab :

Le procès CHAMPION considéré comme une étude contrôlée de référence, comparant l'efficacité et la tolérance entre l'adalimumab et le MTX chez des patients psoriasiques. Après 16 semaines, le PASI75 a été obtenu chez 80% des patients du groupe- adalimumab contre 36 % des patients du groupe MTX seul, Il a été conclu que l'adalimumab a montré une efficacité supérieure par rapport au MTX et placebo[205].

2-4. Méthotrexate et Briakinumab :

Dans une étude récente comparant le MTX avec le Briakinumab, ce dernier a été jugé plus efficace, avec un PASI75 chez 81,8% du groupe traité par Briakinumab contre 39,9 % du groupe traité par MTX seul, pourtant le risque d'infection et de cancer était plus important avec ce produit de biothérapie [206].

V. Les toxicités liées au Méthotrexate :

1- Toxicité hépatique :

De nombreuses études ont montré que le MTX pouvait être hépatotoxique notamment lorsqu'il existait certains facteurs associés. Cependant, la plupart de ces études sont anciennes, publiées dans les années 1970 et 1980, la prévalence de la fibrose hépatique signalée dans les travaux les plus récents, semble moindre et l'effet toxique par lui-même du MTX est remis en cause.

1-1. Cytolyse hépatique :

La cytolysse hépatique est l'anomalie la plus fréquemment observée chez les patients traités par MTX. Le traitement est associé à une cytolysse dans 19 à 30 % des cas au cours de la maladie de Crohn, dans 27 à 69 % des cas au

cours de la polyarthrite rhumatoïde et jusqu'à 73 % des cas au cours du psoriasis [207,208,209]. La nature de la maladie sous-jacente, ainsi que les traitements et pathologies associées, pourraient expliquer la plus grande fréquence de survenue de ces anomalies au cours du psoriasis et de la polyarthrite rhumatoïde qu'au cours de la maladie de Crohn. En outre, la cytolyse disparaît généralement à l'arrêt du traitement, mais la disparition peut prendre plusieurs semaines.

1-2. Fibrose hépatique et cirrhose :

Le premier cas de fibrose hépatique lors d'un traitement par MTX pour psoriasis remonte à 1964 [210]. Le nombre de cas rapportés a depuis augmenté avec l'augmentation de l'utilisation de ce traitement. Il a été même publié que 26 % des malades traités par MTX avaient une cirrhose à long terme [211]. La prévalence de la fibrose significative varie de zéro à 33 % et le risque de cirrhose de zéro à 26% (Tableau 7). Mais, il est important de noter que dans les études publiées après 1990 quelle que soit l'indication du traitement, la prévalence de la cirrhose sous MTX est la plus faible, comprise entre zéro et 6%. Ainsi, dans l'exemple du psoriasis, des travaux anciens ont montré que la prévalence de la fibrose hépatique variait de 25 à 50% [212] alors que plus récemment celle-ci était estimée de zéro à 4% [213]. En outre, la toxicité hépatique du MTX au cours du psoriasis pourrait être due à des facteurs confondants, psoralène et puvathérapie [214]. En fait, les études rapportant la plus grande prévalence de fibrose sévère et de cirrhose chez des malades traités par MTX ont été publiées durant les années 1960—1970 et n'ont donc pas pris en compte d'autres facteurs associés comme l'hépatite chronique virale C ou bien la stéatopathie métabolique.

Auteurs	Année	N. patients	Dose cumulée (en mg)	Durée du TTT (En mois)	Indication	Fibrose (%)	Cirrhose (%)
Rosenberg et al	2007	71	NP	NP	Pso	71	4
Laharie et al	2006	21	2899	32	MC	5	5
Aithal et al	2004	69	3200	65,5	Pso	4,5	0
Grismer et al	2001	21	NP	NP	Pso	28	0
Te HS et al	2000	32	2633	132	MC	3	0
Lémann et al	2000	49	1225	NP	MC	18	0
Malatjalian et al	1996	104	NP	44	Pso	20	3
Boffa et al	1995	49	2700	63	Pso	22	0
Van dooren et al	1994	55	4800	107	Pso	15	3,5
Themido et al	1992	21	5780	NP	Pso	6	2
Mitchel et al	1990	51	2540	62	Pso	20	6
Shergy et al	1988	210	1495	NP	PR	3	0
Lanse et al	1985	30	270-6900	12-120	Pso,PR	13	0
Robinson et al	1980	43	1270	27	Pso	26	NP
Nayfors et Poulsen	1976	88	1733	26	Pso	6	7

Tableau 7 : Prévalence de la fibrose hépatique et de la cirrhose induites par MTX.

Pso = Psoriasis / PR = Polyarthrite rhumatoïde / MC = Maladie de Crohn / NP = Non précisée.

1-3. Rôle des modalités d'administration du MTX :

La dose totale et la durée du traitement sont les paramètres les plus étudiés et le plus souvent discutés dans la survenue de complications hépatiques induites par le MTX [216]. Le risque de toxicité hépatique semble augmenter avec la dose cumulée de MTX [217]. Historiquement, les cas de fibrose hépatique sévère sous MTX ont été décrits chez des malades ayant reçu de fortes doses cumulées de traitement. Ces observations initiales, surtout rapportées chez des malades traités pour psoriasis, ont conduit à des recommandations très prudentes des sociétés de dermatologie quant à l'utilisation et à la surveillance d'un traitement par MTX. Le seuil de 1500 mg de MTX en dose cumulée a ainsi été retenu pour pratiquer une ponction—biopsie hépatique. Il est ensuite recommandé des contrôles biopsiques tous les 1000—1500 mg de MTX [218]. Toutefois, non seulement les travaux les plus récents ne trouvent pas de corrélation entre la dose cumulée et la survenue d'une fibrose hépatique sévère [219], mais les

dernières réunions de consensus, essentiellement publiés par les rhumatologues, ne recommandent plus de ponction—biopsie hépatique systématique selon la dose de traitement reçue [220]. Enfin, le seuil de 1500 mg de MTX en dose cumulée ne repose que sur un consensus d'experts. Bien qu'une maladie hépatique sévère n'apparaisse pas avant deux ans de traitement, la plupart des études n'ont pas mis en évidence de lien entre la toxicité hépatique du MTX et la durée du traitement [221]. Cependant, dans la plupart de ces travaux, la dose cumulative était inférieure à 2000 mg. La fréquence d'administration favoriserait la survenue de lésions hépatiques [222]. Ainsi, de faibles doses données tous les jours augmentent l'incidence de la fibrose ou de la cirrhose par rapport à de plus fortes doses délivrées à un rythme hebdomadaire [223]. L'incidence de la cirrhose serait moindre (0—4 %) chez les patients traités par une dose hebdomadaire inférieure à 20 mg par rapport aux malades traités par une dose hebdomadaire supérieure à 20 mg (3—26%) [224]. Dans deux études prospectives utilisant de faibles doses hebdomadaires de MTX (7,5—25 mg) chez des malades traités pour psoriasis, aucun cas de cirrhose n'a été observé. Il en est de même pour les malades traités pour polyarthrite rhumatoïde. Enfin, la voie d'administration, quelle soit orale ou injectable, n'a pas d'incidence sur l'hépatotoxicité du médicament [225].

1-4. Rôle de la maladie sous-jacente :

Le risque de toxicité hépatique pourrait également dépendre de la maladie ayant conduit à l'utilisation du MTX. La prévalence de la cytolyse paraît plus importante chez les malades traités pour psoriasis que chez les malades traités pour polyarthrite rhumatoïde. Les malades avec polyarthrite

rhumatoïde sont souvent traités en association avec des corticoïdes qui pourraient diminuer l'inflammation hépatique. En revanche, les malades traités pour psoriasis auraient une consommation d'alcool plus importante qui pourrait aggraver la toxicité hépatique du MTX. Cependant, dans une étude récente, il n'a pas été montré de corrélation entre la consommation d'alcool et la toxicité hépatique. D'après une méta-analyse regroupant les données histologiques provenant de 15 études, les lésions histologiques attribuées au MTX étaient moins fréquentes chez les malades traités pour polyarthrite rhumatoïde que chez les malades pris en charge pour psoriasis [226]. Cette différence pourrait être due non seulement aux autres traitements du psoriasis ou à des facteurs aggravant la toxicité hépatique du MTX, mais aussi à une attention plus grande portée par les dermatologues sur la toxicité hépatique du MTX.

Facteurs associés au risque d'hépatotoxicité du Méthotrexate

Facteurs fortement associés :

- Consommation active ou ancienne de l'alcool.
- Obésité et diabète.
- Insuffisance rénale.
- Hépatopathie chronique.
- Prise quotidienne de méthotrexate.

Facteurs possiblement associés :

- Antécédents de traitement par l'arsenic.
- Hypoalbuminémie.
- Durée du traitement supérieure à 2 ans
- Dose cumulative supérieure à 1500mg

Facteurs non associés :

- Age.
- Sexe.
- Cytolyse hépatique.
- Traitement actuel ou ancienne par corticoïde.

Tableau 8 : Les facteurs associés au risque d'hépatotoxicité du MTX [228].

1-5. Rôle des facteurs métaboliques :

Les trois principaux facteurs associés à la toxicité hépatique du MTX sont la consommation d'alcool, le diabète et l'obésité. L'alcool est le principal facteur associé à la fibrose hépatique au cours du traitement par MTX. Le diabète et/ou l'obésité sont aussi des facteurs indépendants de risque de toxicité hépatique. Une fibrose hépatique est ainsi observée dans 96% des cas lorsqu'il existe au moins un facteur de risque associé (diabète de type 2, obésité, consommation d'alcool) au traitement par MTX à une dose cumulée de 1500 mg alors qu'elle n'est observée que dans 58 % des cas lorsqu'il n'existe aucun facteur de risque associé avec une dose cumulative de 2100 mg. En cas de facteur de risque associé, une fibrose sévère est observée dans 38% des cas et une cirrhose dans 4% des cas [227].

1-6. Évaluation de la fibrose hépatique :

La cytolysé hépatique est un mauvais marqueur de fibrose hépatique [229]. La prescription de MTX peut-être associée, au début du traitement, à une cytolysé hépatique. Cependant, le caractère pronostique de la cytolysé sur le développement de la fibrose hépatique n'est pas connu. De la même manière, l'absence de cytolysé ne prédit pas l'absence de survenue de lésions hépatiques [230]. L'échographie hépatique serait corrélée aux lésions hépatiques observées lors des ponction—biopsies hépatiques chez les patients recevant du MTX. Dans une étude de 28 malades, aucun patient ayant une échographie hépatique normale n'avait de lésion de fibrose à la ponction—biopsie hépatique [231]. La présence d'une stéatose échographique est fréquente au cours du traitement par MTX, mais n'est pas prédictive de fibrose hépatique. Elle peut simplement être le reflet d'une

stéatose rentrant dans le cadre d'un syndrome métabolique ou d'une consommation excessive d'alcool. En pratique, le risque de toxicité hépatique du MTX doit être contrebalancé par le risque de la ponction—biopsie hépatique. Malgré tout son intérêt diagnostique, la réalisation de cet examen se heurte à deux problèmes essentiels : son caractère invasif et le biais d'échantillonnage. C'est donc une exploration que l'on ne peut pas répéter aussi régulièrement que cela semble nécessaire. Le FibroScan pourrait être une excellente alternative à la ponction—biopsie hépatique dans le cadre de la surveillance des malades traités par MTX. Dans une étude de 24 cas, les malades traités pour psoriasis (dose médiane 1635 mg) ont été surveillés par ponction—biopsie hépatique, FibroScan et Fibrotest. Le FibroScan a pu identifier 88 % des malades sans fibrose significative. Le Fibrotest a pu identifier 83 % des malades avec fibrose significative. Ainsi, les méthodes non invasives de surveillance pourraient permettre d'assurer une surveillance étroite des effets hépatotoxiques du MTX, sans avoir recours à la biopsie hépatique en première intention, mais leur intérêt reste à confirmer sur un plus grand nombre des patients, ce qui permettrait d'éditer de nouvelles recommandations de suivi [232].

2- Toxicité hématologique :

La toxicité hématologique de faibles doses de MTX est généralement rare, elle a été principalement étudiée au cours de la polyarthrite rhumatoïde, et sa prévalence a été estimée dans 2 études à 3 % des malades traités, soit une incidence annuelle de 7/100 000 malades traités. Elle peut apparaître à des doses aussi faibles que 25 mg/semaine allant d'une cytopénie à une pancytopenie potentiellement mortelle [233].

2-1. Mécanismes de la toxicité hématologique :

Le MTX est un puissant antagoniste de l'acide folique qui entraîne une inhibition réversible de deux enzymes essentielles à la synthèse de l'ADN cellulaire à savoir la 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucléotide transformylase et dihydrofolate réductase. Cette action a comme conséquence principale le blocage de la prolifération cellulaire. L'effet antifolique du MTX a toujours été évoqué comme étant la principale clé de toxicité de manière générale et hématologique en particulier. En effet, la très puissante action compétitive du MTX sur l'acide folique s'exerce non seulement à l'étape enzymatique intracellulaire, mais aussi en amont au niveau de l'absorption intestinale et de la captation membranaire cellulaire [234].

2-2. Facteurs favorisant la toxicité hématologique :

- **Insuffisance rénale :**

L'insuffisance rénale est le facteur le plus important à considérer, d'autant plus que le MTX même à faibles doses diminue la filtration glomérulaire. Ainsi, les accidents hématologiques répertoriés dans la littérature sont plus graves avec une mortalité plus importante en présence d'une insuffisance rénale et leur fréquence varie de 8 à 25 % si la clairance de la créatinine est au-dessus ou au-dessous d'une valeur de 50 ml/min. Sur le plan pharmacocinétique, l'insuffisance rénale entraîne une altération du métabolisme du MTX et à fortiori une augmentation de sa toxicité, sachant que l'élimination du MTX s'effectue principalement au niveau rénal et très accessoirement au niveau biliaire [235].

- Age avancé (> 65 ans) :

Par réduction de la clairance de la créatinémie, une surveillance attentive se doit d'être mise en œuvre chez les patients âgés plus de 65 ans.

- Poly-médications :

Soit par diminution de l'élimination rénale du MTX, comme c'est le cas des AINS et des antimalariques de synthèse soit par un effet antifolique surajouté à celui du MTX, comme c'est le cas de certaines molécules, Sulfasalazine, Cotrimoxazole, et certains antiépileptiques, ou bien par le biais d'une toxicité hématologique propre du médicament associé à une autre cible intracellulaire. Ainsi, le clinicien doit faire preuve d'une vigilance particulière dans certaines situations où le recours concomitant au MTX et à d'autres médicaments potentialisant la toxicité hématologique du MTX peut s'avérer obligatoire [236].

- Hypoalbuminémie :

Par augmentation de la forme libre du MTX. Dans une revue récente de la littérature incluant 100 patients avec pancytopénie sous MTX à doses rhumatologiques, plus de la moitié des malades avaient une insuffisance rénale et /ou une hypoalbuminémie associées.

- Carence en folates :

L'existence d'une macrocytose serait, pour certains auteurs, prédictive d'une toxicité hématologique, mais ceci n'a pas été confirmé par d'autres. Cependant, le MTX est contre-indiqué en cas de macrocytose qui doit être d'abord explorée et comprise avant que l'on sache si l'on peut prendre ou non le risque d'un traitement par MTX, qui serait extrêmement mal supporté

en cas de carence importante en folates, ou en cas d'anémie de Biermer [237].

- Facteurs génétiques :

En plus des facteurs déjà cités, Il existerait des facteurs de susceptibilité individuelle à développer une insuffisance médullaire sous MTX. Des travaux de recherche récents sont arrivés grâce à l'étude des gènes codant pour la méthyltétrahydrofolate réductase (MTHFR) qui est une enzyme folate dépendante, à identifier la mutation C677T qui serait à l'origine d'une baisse constitutionnelle de l'activité de cette enzyme dont le rôle est de convertir l'homocystéine en méthionine. Chez les patients présentant cette variante mutée, l'action antifolique acquise du MTX viendrait s'ajouter à cette baisse innée de l'activité du MTHFR avec comme conséquence ultime une altération de la maturation des cellules sanguines. Les formes homozygotes et hétérozygotes s'accompagnent respectivement d'une baisse de 70 et de 30 à 40% de l'activité du MTHFR. Statiquement, une fréquence élevée d'insuffisance médullaire à été observée chez les patients porteurs de la mutation en comparaison avec la population générale. La recherche de cette anomalie est actuellement de pratique clinique courante et pourrait dans le futur devenir un outil intéressant pour sélectionner les patients à risque nécessitant potentiellement une surveillance plus étroite et des précautions plus importantes dans la gestion du traitement par MTX voire de la supplémentation en acide folique [238].

- Autres facteurs favorisant :

D'autres circonstances favorisantes (chimiothérapie, obésité, alcoolisme, diabète, ulcère peptique) ont été proposées mais le nombre limité

d'observations empêche de leur accorder la même importance que les facteurs précédemment cités. On note aussi les éventuelles erreurs de prise de MTX suite à une mauvaise compréhension de l'ordonnance (prise quotidienne de la dose hebdomadaire).

2-3. La pancytopenie Liée au méthotrexate :

Dans la littérature, un peu plus d'une centaine de cas de pancytopenie sous MTX à faible dose a été rapportée jusqu'à maintenant, notamment chez les sujets âgés ou chez les insuffisants rénaux ou lors des interactions médicamenteuses. Dans une étude prospective de 511 patients traités par MTX, une pancytopenie sous MTX à faible doses est rapportée chez 1,4% des patients. Cette incidence témoigne certes de la rareté d'une telle complication mais pourrait aussi refléter sa sous-notification. En pratique clinique, il s'agit en effet d'un événement probablement sous notifiés car bien souvent non signalé au centre de pharmacovigilance [239].

3- Toxicité pulmonaire :

3-1. Manifestation respiratoires non infectieuses :

- **Pneumopathie immunoallergique :**

Le risque de pneumopathie interstitielle de mécanisme immunoallergique au cours du traitement par MTX à faibles doses n'est pas exceptionnel puisque son incidence serait de l'ordre de 3 % chez des sujets traités pour polyarthrite rhumatoïde. Les cas rapportés dans la littérature semblent être moins nombreux au cours du traitement pour psoriasis. Il est possible que l'incidence de cette complication soit plus importante dans la PR, l'atteinte pulmonaire liée à la pathologie rhumatologique pouvant favoriser la toxicité du MTX sur cet organe. Il est cependant difficile de conclure en l'absence

d'étude prospective de grande envergure permettant de quantifier la fréquence de cet effet indésirable dans le cadre du psoriasis [240].

- Pneumopathies interstitielles diffuses :

La prévalence et l'incidence des pneumopathies interstitielles diffuses (PID) induites par le MTX sont variées selon les études. La prévalence est généralement estimée entre 2 et 10%. Dans l'étude de Carson et al (1987) incluant 168, la prévalence était de 5% et l'incidence est de 3,9 %. Halliquin et al (1996) ont signalé une fréquence de 3%. Carroll a rapporté une incidence de 1 / 35,4 années-patients. Dans une étude récente (2012), Sathi et al ont rapporté une incidence de un cas tous les 192 patients années. Ces larges variations sont probablement en raison de critères diagnostiques variables, le nombre de cas étudiés et la durée de l'étude. La pneumopathie interstitielle diffuse induite par le MTX peut se développer à n'importe quel moment au cours du traitement. Cette affection commence généralement dans les 5 premiers mois suivant le début du traitement pour des doses cumulées de 60 à 250 mg de MTX [241].

- Fibrose pulmonaire :

C'est un effet secondaire qui a été décrit par les rhumatologues lors du traitement de la polyarthrite rhumatoïde par MTX. Ce dernier augmente le taux de l'adénosine au niveau du parenchyme pulmonaire favorisant ainsi ses effets profibrotiques sur le poumon. Cet accident n'est pratiquement jamais observé en dermatologie et aucune surveillance pulmonaire régulière n'est conseillée. Il faut cependant s'en souvenir en cas d'apparition d'une toux chronique et d'un essoufflement chez un psoriasique traité par MTX [242].

3-2. Manifestations respiratoires infectieuses :

Des infections pulmonaires virales opportunistes appartenant au groupe des herpes viridae, comme le cytomégalovirus (CMV) ont été rapportées. Les pneumopathies bactériennes à pyogènes sont plus fréquentes chez les patients traités par MTX que dans la population générale (3%), et leur évolution est en règle favorable. Quelques cas de pneumocystoses pulmonaires ont été rapportés, dans un contexte de lymphopénie et/ou de traitement corticoïde chez des patients recevant une dose supérieure à 30 mg par semaine de MTX. La mortalité de 20% dans ce contexte des cas de cryptococcose et d'aspergillose ont été décrits chez des patients traités par corticoïdes en association [243].

4- Toxicité rénale :

La toxicité rénale grave liée au MTX à faible dose est rarement rapportée chez les patients atteints du psoriasis. Cependant des perturbations de la fonction rénale au cours du traitement par MTX ont été signalées dans plusieurs études. L'anomalie fréquemment trouvée est la diminution de la clairance de la créatinine. Les calculs de la clairance de la créatinine chez 21 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant reçu une dose de 7,5 mg/ semaine de MTX pendant 2 ans ont montré une réduction significative de 11% de la clairance de la créatinine après 6 mois de traitement sans modifications de la pharmacocinétique du MTX. La clairance rénale du MTX a été également significativement réduite de 25% dans la même période. L'utilisation du MTX au cours du psoriasis ou lors de polyarthrite rhumatoïde en combinaison avec d'autres médicaments néphrotoxiques comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens qui

modifient la sécrétion tubulaire du MTX et contribuent ainsi à l'installation d'une toxicité rénale. Cependant des perturbations de la fonction rénale ont été rapportées chez des patients recevant du MTX seul. La baisse généralement modérée de la fonction rénale apparue au cours du traitement par MTX peut avoir des conséquences cliniques graves, parce que 90% de la dose de MTX administrée est éliminée par les reins, d'où le risque important de toxicité rénale induite par MTX. Cet effet pourrait être particulièrement grave chez les personnes âgées, ayant souvent une fonction rénale plus ou moins altérée. A la base de ces résultats, une surveillance étroite est recommandée pour tous les patients âgés et pour ceux avec des anomalies de la fonction rénale [244].

5- Ulcérations cutanéomuqueuses :

Les ulcérations muqueuses et cutanées sont des effets secondaires bien connus chez les patients recevant du MTX. Même à faible posologie, elles contre-indiquent complètement la poursuite du traitement. Les ulcérations apparues sur les plaques de psoriasis peuvent être un signe précoce de la toxicité du MTX, comme elles peuvent être confondues avec une exacerbation du psoriasis. Les biopsies pratiquées sur des plaques psoriasiques ulcérées révèlent une hyperkératose, une hyperplasie épidermique et une hypergranulose, des cellules épidermiques gonflées avec une diminution de la coloration nucléaire et cytoplasmique, des cellules vacuoles ou dyskératosique, et même nécrolyse épidermique. Les cellules épidermiques hyperprolifératives au niveau des plaques psoriasiques, se retrouvent souvent dans la phase S, et censées donc prendre plus de MTX que les cellules normales d'où la sensibilité accrue aux effets toxiques du

MTX. Dans une revue de la littérature de 1967 à 1996, Pearce et Wilson ont trouvé 17 patients ayant développé des érosions cutanées secondaires au traitement par MTX. Les facteurs de risque fréquemment signalés chez ces patients étaient les interactions médicamenteuses notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens, élévation des doses du MTX, et l'âge avancé de plus de 55 ans. Laurent et Dahl ont décrit deux modèles d'ulcérations cutanées chez les patients psoriasiques mis sous MTX hebdomadaire :

- Type 1 : Il correspond à des ulcérations très douloureuses apparaissant sur les plaques de psoriasis peu de temps après le début d'un traitement à des posologies comprises entre 12,5 et 25 mg par semaine. Elles guérissent en à peu près dix jours après réduction des posologies ou arrêt du médicament.
- Type 2 : l'ulcération apparaît en peau saine, sans relation avec la durée du traitement. Les lésions guérissent en moyenne en neuf semaines après l'arrêt du traitement. Elles peuvent survenir sur d'anciennes cicatrices abdominales, sur une dermatose de stase ou à proximité d'une fistule anale [245].

6- Les infections liées à la prise du MTX:

Des infections virales, bactériennes et parasitaires graves ont été rapportées, en particulier des cas de pneumocystoses pulmonaires. Ces cas décrits dans la littérature concernent des malades traités par de faibles doses de MTX soit en monothérapie, soit surtout en association avec une corticothérapie prolongée dans le cadre d'une pathologie inflammatoire systémique comme une polyarthrite rhumatoïde sévère ou une dermatopolymyosite. Des cas de

pneumocystoses pulmonaires d'évolution dramatique ont également été rapportés dans la dermatomyosite au cours du premier mois de corticothérapie, chez des malades ne recevant pas d'autre immunosuppresseur mais ayant une Lymphopénie précédant l'instauration du traitement. Dans le cas particulier de l'infection par le VIH, le MTX a longtemps été contre-indiqué en raison du risque de majoration de l'immunosuppression. Cependant, cette notion n'est pas clairement démontrée et certaines observations rapportées dans la littérature permettent de remettre en cause cette contre-indication. Comme dans tous les cas, la balance bénéfices/risques doit être évaluée avant d'instaurer le traitement [246].

7- Toxicité digestive :

Un des problèmes les plus souvent rencontrés lors d'un traitement par le MTX, est l'apparition de nausées dans les deux jours suivant l'injection. La prise d'acide folique, un comprimé à 5 mg/ jour tous les jours, sauf le jour du traitement, diminue de façon importante cet effet secondaire. Le MTX peut favoriser la rechute d'un ulcère digestif. Il s'agit donc d'une contre-indication absolue si l'ulcère est évolutif et relative en cas d'antécédent ulcéreux [247].

8- Toxicité osseuse :

Une ostéopathie liée au MTX a été décrite, survenant parfois après un traitement de courte durée prescrit soit dans le cadre d'une polyarthrite rhumatoïde, soit dans celui d'un psoriasis. Les signes cliniques de cette complication rare consistent en des douleurs importantes tibiales inférieures avec fracture radiologique et ostéoporose. Les manifestations pouvant en

imposer pour une atteinte articulaire, il faut savoir y penser pour redresser le diagnostic avec l'aide de l'imagerie. Ces manifestations obligent interrompre le traitement [248].

9- Risque oncogène :

Ce risque paraît peu important lors d'administration de faibles doses. Il existe cependant une légère augmentation du risque de carcinomes cutanés (surtout épidermoïdes) en cas d'association à la PUVAthérapie. Des observations de maladie de Hodgkin ou de lymphome non hodgkinien ont été rapportées au cours de traitement par méthotrexate à faible dose, certains ayant régressé simplement après arrêt du MTX. S'agissant d'un nombre limité d'observations, il est impossible de conclure, mais connaissant les propriétés immunomodulatrices du MTX d'une part et l'association au virus EBV de certains de ces lymphomes d'autre part, il est recommandé d'arrêter le traitement devant l'apparition d'un processus prolifératif malin [249].

10- Effets sur la reproduction :

Le MTX étant tératogène, il est formellement contre-indiqué pendant la grossesse et pendant l'allaitement. A l'arrêt du traitement, il est nécessaire d'attendre un cycle ovarien avant d'autoriser une grossesse. Chez l'homme, la diminution de fertilité par oligospermie est discutée, mais le risque mutagène, aussi faible qu'il soit, fait recommander d'attendre au moins la durée d'un cycle de spermatogenèse, soit 74 jours après l'arrêt du traitement, avant procréation. Certains auteurs préconisent même d'attendre trois mois, sans pouvoir documenter cette attitude. En cas de conception au

cours d'un traitement par MTX chez l'homme, malgré des données de la littérature rassurantes, mais anciennes, il est impératif d'en avertir l'équipe obstétricale afin de dépister les éventuelles anomalies fœtales par biopsie villositaire ou amniocentèse [250].

ETUDE DE CAS

A - Objectifs du travail

Dans notre pays, très peu d'études ont été consacrées au MTX et à sa place en dermatologie, tout particulièrement dans le traitement du psoriasis. A travers l'étude des patients psoriasiques hospitalisés ou suivis en consultation, au service de dermatologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail à Meknès, nous souhaitons apporter plus d'éclairage en ce qui concerne :

- ❖ L'efficacité du MTX dans la prise en charge du psoriasis à court à moyen et à long terme.

- ❖ La tolérance clinique et biologique du MTX.

- ❖ La place du MTX dans l'arsenal thérapeutique du psoriasis en pratique quotidienne.

B - Matériels et Méthodes

1- Période et type de l'étude :

Notre étude est rétrospective portant sur une période de 7 ans (1er Janvier 2006– 31 Décembre 2012), intéressant 40 cas de psoriasis sévères traités par MTX. L'étude s'est déroulée dans le service de dermatologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès (HMMI–Meknès).

2- Critères d'inclusion et d'exclusion :

2-1. Critères d'inclusion :

Sur un total de 309 dossiers archivés entre 2006 et 2012 de psoriasis tout âge et forme confondus, 81 dossiers ont été analysés concernant les patients porteurs de psoriasis sévère. Le diagnostic de cette forme grave a été retenu avant tout sur des critères essentiellement cliniques (le psoriasis dépassant 40% de la surface corporelle, le psoriasis pustuleux, érythrodermique ou arthropathique), avec confirmation histologique en cas de doute. L'absence de contre-indications au MTX a été vérifiée après réalisation d'un bilan pré-thérapeutique. Ceci nous a permis de définir de manière plus précise, le psoriasis sévère, d'éviter la confusion avec d'autres dermatoses et de pouvoir aussi déceler au cours de l'étude les effets secondaires liés au MTX.

2-2. Les critères d'exclusion :

41 dossiers ont été exclus pour des raisons différentes :

- Contre-indications au MTX.
- Patients avec dossiers non exploitables pour manque de précision concernant les données cliniques et paracliniques.
- Patients perdus de vue.

3- Méthodologie de l'étude :

3-1. Recueil des données :

Chez tous les patients inclus étaient recueillis l'âge, le sexe, l'ancienneté de la maladie, les antécédents familiaux, les comorbidités, la forme clinique, les modalités thérapeutiques, l'efficacité et les effets secondaires liés au MTX, ensuite ces paramètres ont été reportés sur une fiche d'exploitation préalablement imprimée, avant qu'ils soient saisis sur un fichier Excel Microsoft Office 2007 qui regroupe l'ensemble des données.

3-2. Fiche d'exploitation :

Psoriasis et Méthotrexate – Fiche d'exploitation

Identité :

- N° Dossier :
- Nom et Prénom :
- Age :
- Sexe :
- Poids :
- Taille :
- Téléphone :

Antécédents :

- Obésité Diabète Dyslipidémie HTA Tabagisme Polymédication Alcoolisme Autre
- Psoriasis dans la famille : Parents fratrie Autre (.....)

Ancienneté de la maladie :

- Date d'installation du psoriasis sévère :..... Evolution spontanée du psoriasis : Continu Par poussées .
- Traitements antérieurs :

Forme clinique :

- Psoriasis étendu.
- Psoriasis érythrodermique
- Pso. pustuleux (catégorie :).
- Psoriasis arthropatique.

Protocole du MTX adopté :

- Dose hebdomadaire du MTX : Durée de traitement :
- Thérapeutiques associées au MTX :
 - MTX seul.
 - Topiques.
 - Photothérapie UVB.
- Supplémentation en acide folique : Oui Non

Evolution sous Traitement :

- Nombre d'injection nécessaire pour début de rémission :
- Réponse thérapeutique en 12 semaines :
 - Rémission complète.
 - Rémission partielle.
 - Aucune Réponse au TTT.

Fréquence de rechutes :

- Durée de maintien des rémissions :
- Facteurs déclenchant s la rechute : Prise médicamenteuse Infection Stress Variation saisonnière Autre (.....)
- Retentissement psychique après apparition des rechutes : Oui Non
- Réponse thérapeutique après une nouvelle cure suivant la rechute : Bonne réponse Pas de réponse.

Tolérance du traitement par MTX :

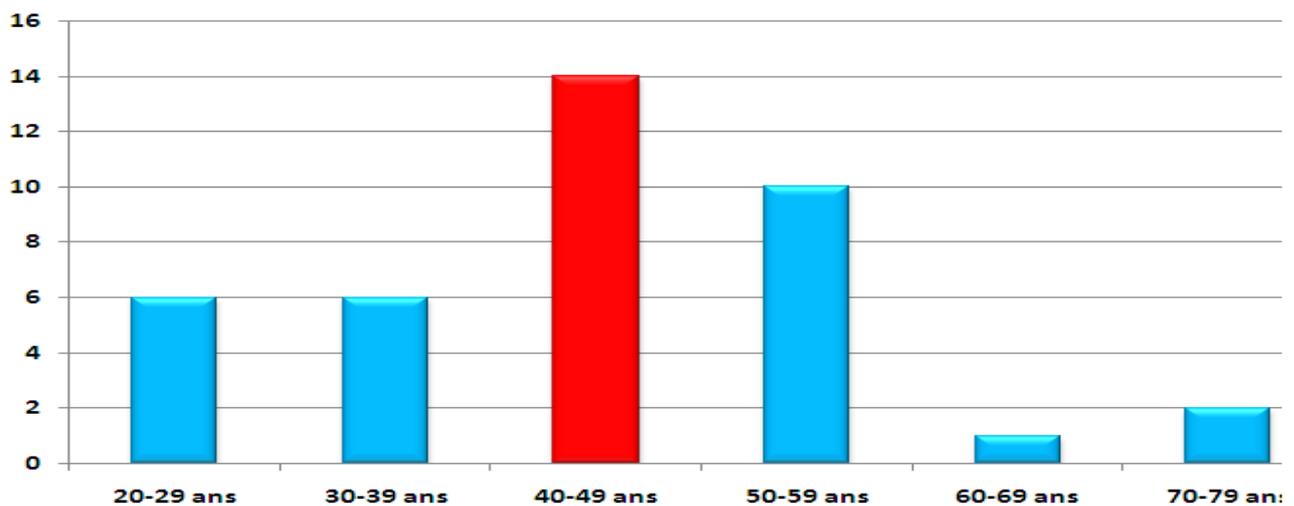
- Nombre de cures :..... Dose cumulée du MTX :.....
- Effets secondaires apparus :
 - Aucun effet secondaire.
 - Toxicité hépatique : Cytolyse Fibrose hépatique Autre.
 - Toxicité hématologique : Anémie Neutropénie Thrombopénie
 - Toxicité rénale.
 - Toxicité pulmonaire : Pneumopathie Fibrose pulmonaire
 - Toxicité cutanéomuq : Toxidermie Ulcération des anciennes plaques Chute des cheveux photosensibilité
 - Manifestations allergiques : Urticair Edème de Quincke Choc anaphylactique
 - Infections :
- Maintien du traitement à la fin de l'étude (Décembre 2012) :
 - Oui
 - Non (Abandon du TTT) => Justification du patient (.....)

C - Résultats

I. Caractéristiques épidémiologiques :

1- Répartition selon l'âge :

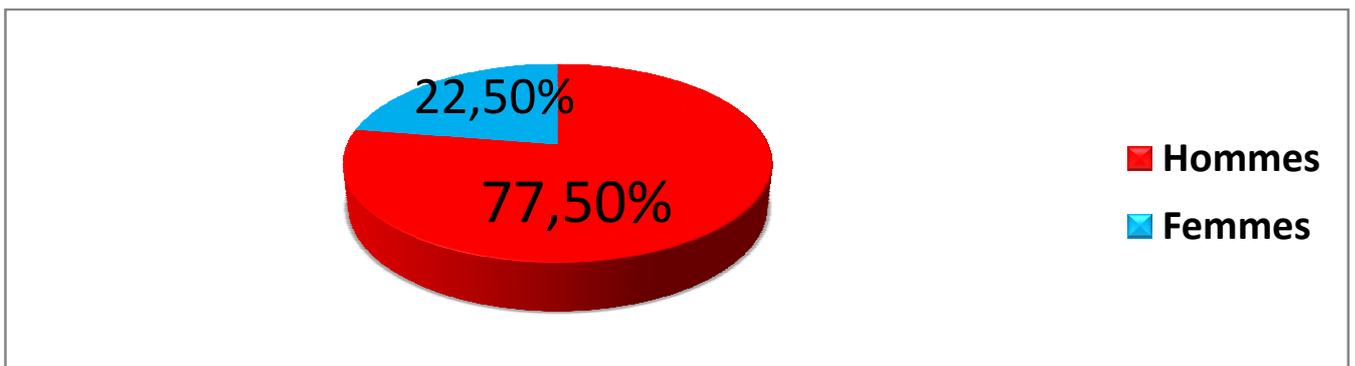
L'âge moyen au moment du diagnostic du psoriasis sévère était de 43,4 ans, avec des extrêmes de 20 ans et 75 ans. Près de la moitié de la population étudiée (47,5%) avaient entre 40 et 55 ans.



Graphique 1 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.

2- Répartition selon le sexe :

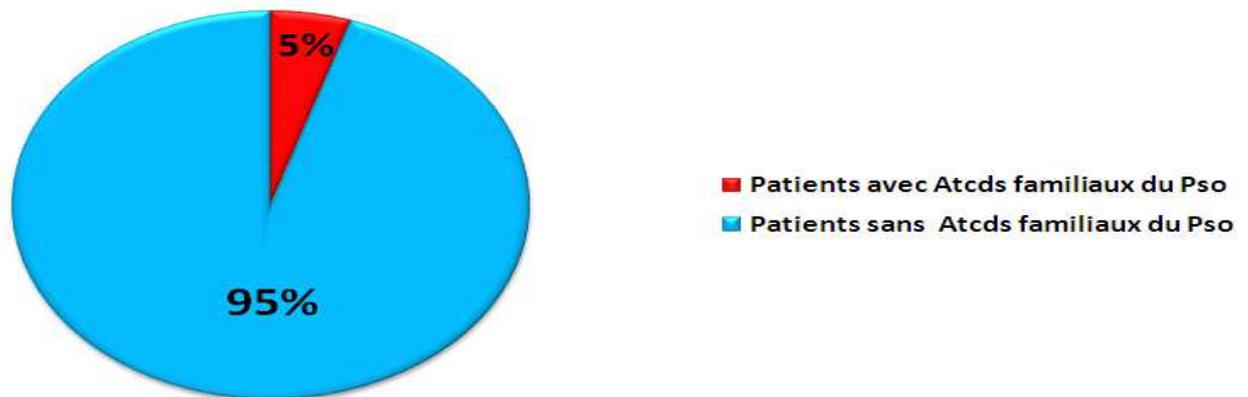
On note une nette prédominance masculine avec un sex-ratio H/F=3,44. Notre série regroupe 31 hommes (77,5%) et 09 femmes (22,5%). Cette prédominance peut être expliquée par le biais de recrutement.



Graphique 2 : Répartition des patients selon le sexe.

3- Antécédents familiaux :

Dans notre série, les antécédents familiaux du psoriasis concernaient deux jeunes patients: une patiente avait un frère psoriasique, alors que le deuxième avait une tante maternelle touchée aussi par cette dermatose.

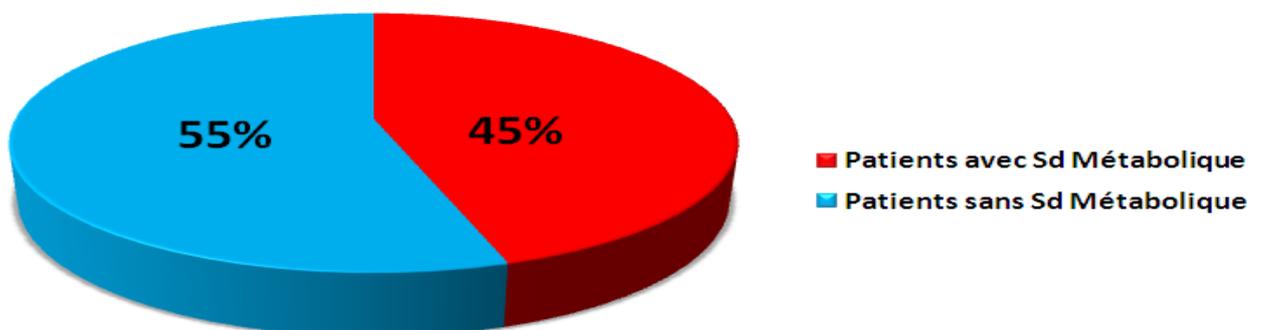


Graphique 3 : Répartition selon les ATCD familiaux de psoriasis.

II. Comorbidités liées au psoriasis :

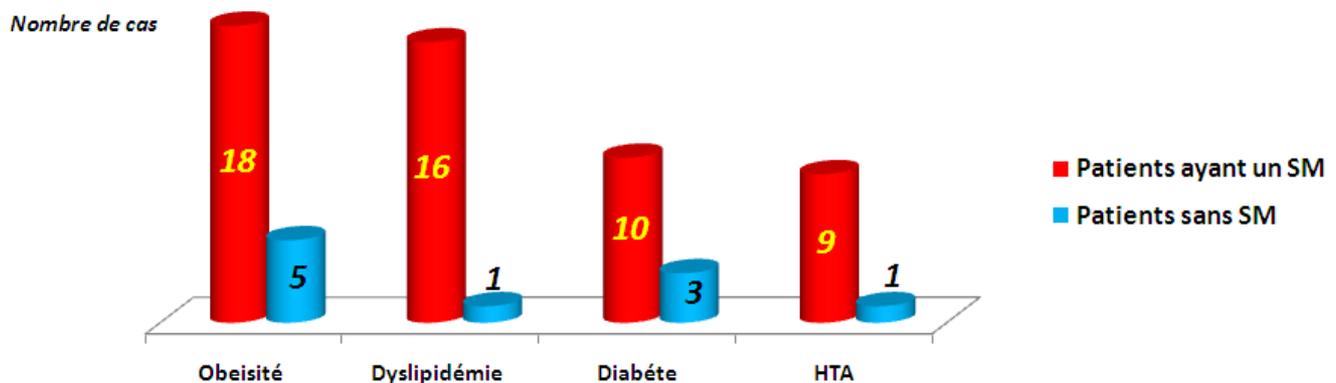
1- Syndrome métabolique et psoriasis :

Le pourcentage du syndrome métabolique chez nos malades psoriasiques était de 45%. Le syndrome métabolique était associé à toutes les formes cliniques du psoriasis grave retrouvées dans notre échantillonnage.



Graphique 4 : Le syndrome métabolique chez nos patients psoriasiques.

- Les composantes du syndrome métabolique :



Graphique 5 : Répartition des éléments du syndrome métabolique

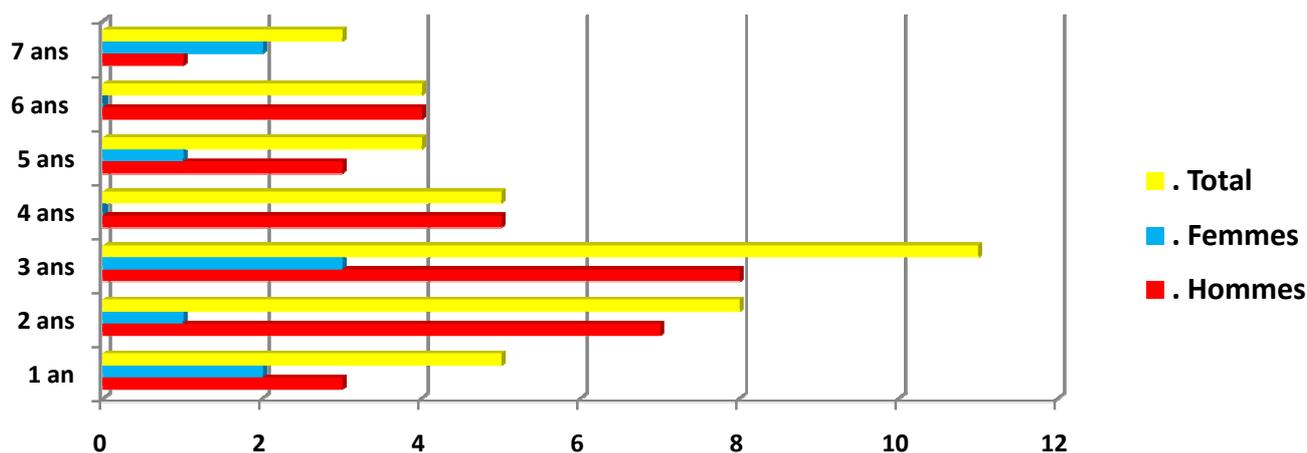
2- Autres comorbidités observées dans notre série :

Dans notre série, un de nos patients âgé de 55 ans a été opéré sept ans auparavant pour une cardiopathie valvulaire type insuffisance mitrale. On retient également un tabagisme non arrêté chez trois patients. En outre, 32,5% des patients avouent qu'ils trouvent des difficultés psychiques considérables à s'adapter à cette dermatose.

III. Caractéristiques cliniques :

1-Ancienneté et évolution naturelle de la maladie :

Dans notre série, la quasi-totalité des patients avaient un psoriasis vulgaire compliqué avec une durée moyenne de l'évolution naturelle de 3,47 ans. Un seul patient atteint d'érythrodermie psoriasique dont l'apparition de la maladie était inaugurale. Le mode d'évolution du psoriasis spontanée ou sous un traitement topique était continu pour 5 % des patients, par poussée avec rémission incomplète pour 69 %, par poussée avec rémission complète pour 26 %.



Graphique 6 : Durée d'évolutivité du psoriasis sévère.

2- Formes cliniques graves du psoriasis :

Le tableau clinique était dominé par le psoriasis étendu dépassant 40% de la surface corporelle retrouvé chez 35 patients (87,5%), Il s'agit de psoriasis anciens d'évolution chronique s'aggravant par poussées évolutives.

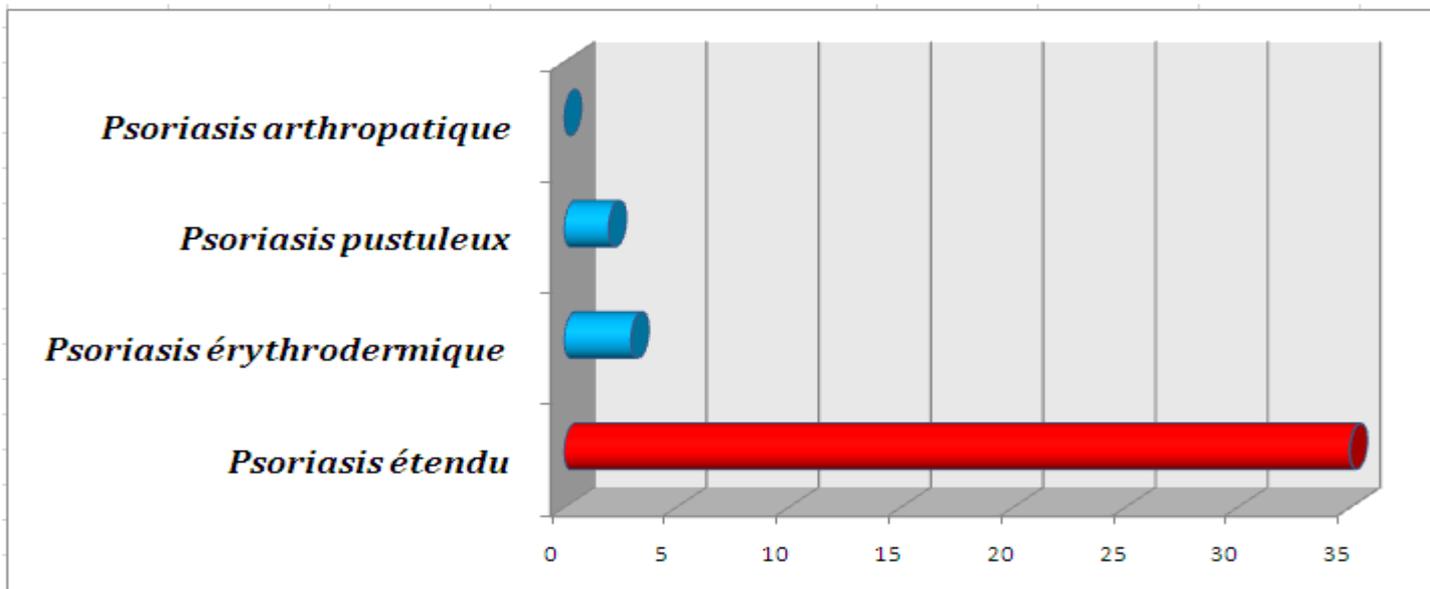
L'érythrodermie psoriasique (EP) a été retrouvée chez trois patients tous de sexe masculin avec un âge moyen de 39.3 ans [20-53 ans]. 2 patients ont développé cette forme après un psoriasis étendu, alors que l'érythrodermie était inaugurale pour le troisième patient âgé de 20 ans. Le facteur déclenchant de l'EP était essentiellement une cause médicamenteuse tout particulièrement les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Cliniquement l'érythrodermie était exfoliante et sèche avec des espaces de peau saine, le principal signe fonctionnel rapporté était le prurit. L'EP était associée à un syndrome métabolique pour les trois cas. Le diagnostic était clinique et le recours à l'histologie n'était pas systématique. Le traitement a fait systématiquement appel aux soins locaux (bains antiseptiques, kératolytiques et émollients). Le MTX était prescrit avec une dose de 25mg/sem. La durée du traitement était de 12 semaines. Une rémission complète a été notée chez 2 cas (66,6%). Une récurrence de l'EP sous forme de

plaque était observée après une durée moyenne de 3.5 mois d'où le records à nouveau au MTX. Aucun patient n'a présenté des complications septicémiques ou d'autres aggravations liées à cette forme.

Sur les 40 cas de psoriasis grave, 2 cas de psoriasis pustuleux ont été colligés, tous de sexe masculin, ayant un âge moyen de 37.5 ans [29–46ans]. Le psoriasis pustuleux (PP) est survenu pour les deux cas sur un terrain de psoriasis vulgaire installé depuis une durée moyenne de 5 ans. Le diagnostic de PP a été retenu devant un tableau clinique typique pour un cas, et après une confirmation histologique pour le deuxième cas. Le facteur déclenchant était essentiellement la prise médicamenteuse et les infections intercurrentes touchant essentiellement la sphère ORL (angines, pharyngite, grippe).

Il s'agit pour le premier cas d'un psoriasis pustuleux généralisé (PPG) type Zumbuch avec des signes généraux et de vastes placards érythémateux recouverts de fines pustules nécessitant une prise en charge urgente en milieu hospitalier. Le deuxième cas est type de psoriasis pustuleux palmo-plantaire handicapant avec impact socio-professionnel important. Le MTX était prescrit à une dose de 25mg/sem. La durée du traitement par MTX était de 12 semaines. L'évolution immédiate était bonne avec début de rémission à partir de la 3ème injection. La rémission restait partielle pour le patient porteur du psoriasis pustuleux généralisé après 12 semaines de traitement. Les deux sujets ont rechuté en PP après une durée moyenne de 4 mois.

Le psoriasis arthropathique n'était pas retrouvé dans notre échantillonnage.

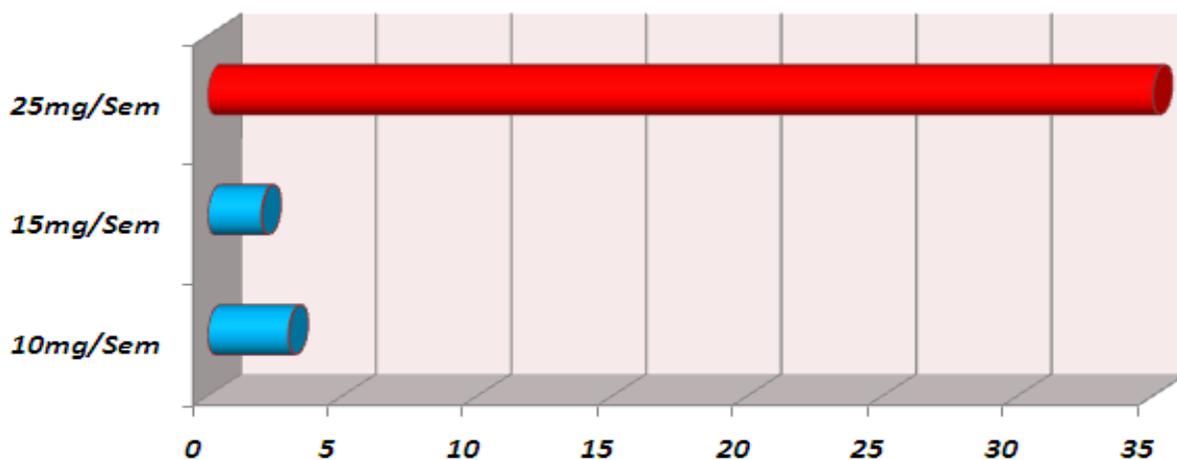


Graphique 7 : Répartition selon les formes graves du psoriasis.

IV. Caractéristiques thérapeutiques :

1-Traitement d'attaque :

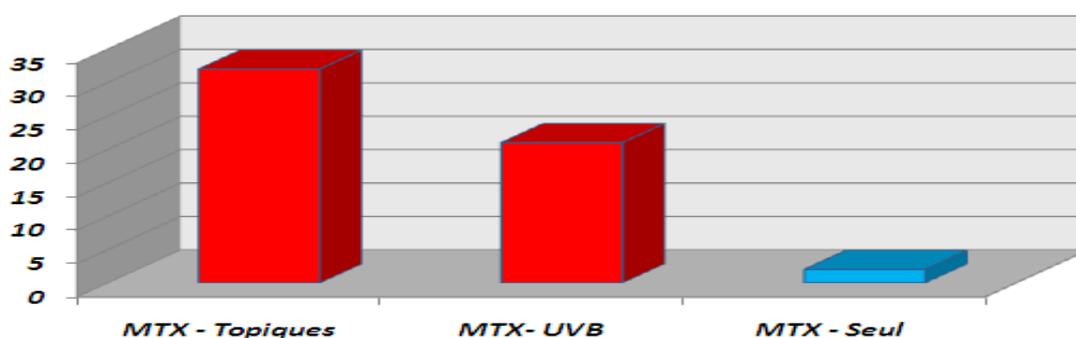
Dans notre série, la dose hebdomadaire de départ variait entre 10 mg et 25 mg à adapter selon le patient (âge, terrain, sévérité de la maladie, tolérance..) et selon la réponse obtenue en recherchant la dose minimale efficace. Les doses d'essai (les premières administrations avec de faibles doses) n'ont pas été adoptées en passant directement à la dose cible. La dose moyenne de MTX au cours du traitement d'attaque était de 23,6 mg / semaine. Pourtant la quasi-totalité des patients (35 sur 40) était traitée avec une posologie de 25 mg par semaine, 3 patients ont été traité avec 10 mg par semaine, et 2 patients avec 15mg par semaine. 72,5% de nos patients dont la rémission était complète en 12 semaines avaient reçu le MTX avec une dose de 25mg / semaine.



Graphique 8 : Posologie hebdomadaire du MTX

2-Thérapeutiques associées au MTX :

Les traitements topiques à base de dermocorticoïdes, émollissants et dérivés de la vitamine D ont été prescrits chez 32 patients (80%), avant ou après le traitement par MTX ou bien en association avec ce dernier. En outre, après l'avènement de la photothérapie dans le service, 21 patients de notre échantillon (52,5%) ont bénéficié de la combinaison MTX-photothérapie UVB à spectre étroit (TL 01), suite à un effet insuffisant vis-à-vis au MTX seul (3 cas), et surtout après apparition des récives précoces. Cette association était beaucoup plus efficace avec une rémission complète assez rapide obtenue entre 3 et 6 semaines. Cette bithérapie était généralement bien tolérée pour ces patients, le seul effet secondaire noté a été représenté par un erythème temporaire généralement apparu au début de traitement par photothérapie UVB.



Graphique 9 : Thérapeutiques associées au MTX

Le début de l'amélioration sous MTX avec une réduction de l'infiltration et l'érythème psoriasiques était observé dès la deuxième injection intramusculaire dans 77,5% des patients et dès la troisième injection chez 97,5% des patients. Les répondeurs précoces (dès la 1ère ou la 2ème injection de MTX) sont tous atteints de psoriasis étendu.

Nombre d'injections nécessaire pour début de la rémission psoriasique	Nombre de cas
Une seule injection IM	3
Deux injections IM	31
Trois injections IM	5
Quatre injections IM	1

Tableau 10 : Durée nécessaire pour début de la rémission

4- Réponse thérapeutique en 12 semaines

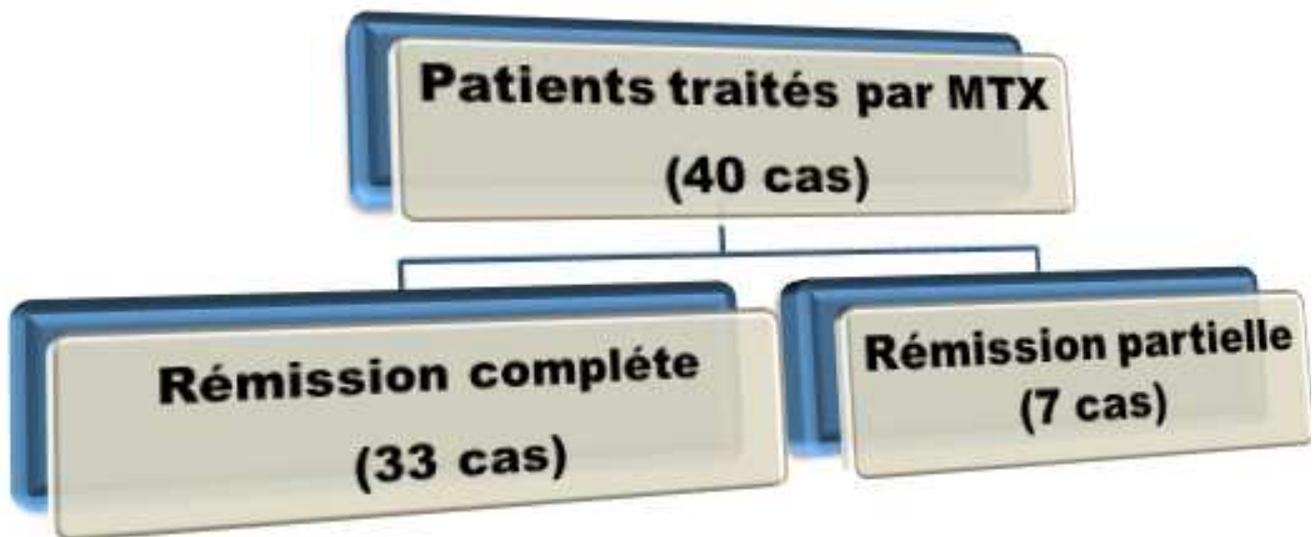
Dans notre série, nous n'avons eu recours à aucun des scores de sévérité utilisés habituellement pour la mesure du degré de sévérité du psoriasis et l'évaluation des protocoles thérapeutiques. L'étude d'efficacité du MTX chez nos patients a été basée essentiellement sur l'évaluation globale par le médecin traitant des symptômes, de la surface atteinte et de la qualité de vie au cours des consultations programmées pour le suivi du patient.

Le MTX permettait d'obtenir, en 12 semaines, une rémission complète des lésions chez 82,5 % des patients (palissement puis régression quasi-complète des plaques de psoriasis), et une rémission partielle chez 17,5% des patients (07 cas), sachant que 72,5% de nos patients ayant répondu

favorablement au MTX avaient reçu le MTX avec une dose de 25mg / semaine.

Parmi les sept patients n'ayant pas eu une rémission complète :

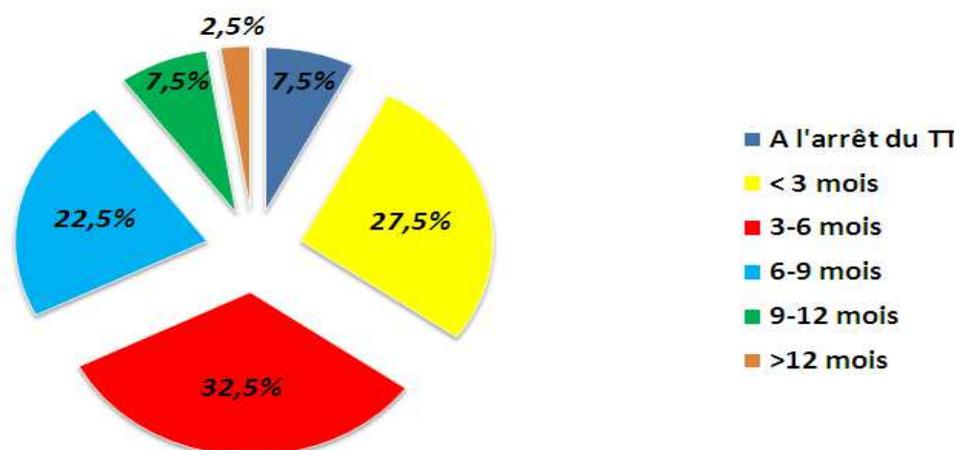
- Deux patients traités avec de faibles doses (10mg et 15mg par semaine), le premier à raison de son âge de 75 ans, et le second à cause de sa polymédication.
- Un patient avait un psoriasis pustuleux généralisé.
- Un patient âgé de 53 ans souffrait d'une érythrodermie psoriasique.
- Trois patients restant atteints du psoriasis étendu ont été traités à 25mg/sem, pourtant la rémission était partielle d'où le recours à la combinaison MTX-UVB à spectre étroit.



Réponse thérapeutique du MTX en 12 semaines du traitement

5- Durée du maintien de rémissions :

Les 33 patients ayant arrêté le méthotrexate après obtention d'une rémission complète ont été suivis pendant une durée moyenne de 2 ans. Le délai médian de survenue de la rechute après arrêt du MTX (fréquence de rechutes) était de 5,19 mois (0,5-14mois). Trois cas – 1 cas d'érythrodermie psoriasique et 2 cas de psoriasis étendu – ont eu une rechute d'emblée à l'arrêt du traitement (dans les trois semaines suivant l'arrêt), et avaient besoin d'un retour à nouveau au MTX, ou à une autre alternative du MTX avec déception remarquable envers ces rechutes précoces de la part de ces patients. Les autres patients ont connu des récurrences localisées en plaques traitées souvent par des dermocorticoïdes : 27,5 % ont rechuté avant la semaine 12 de l'arrêt, 32,5 % entre 3 mois et 6 mois, 22,5 % entre 6 mois et 9 mois et 7,5 % entre 9 mois et 1 an, c'est uniquement un seul patient ayant gardé la rémission plus d'un an de suivi. Une nouvelle rémission complète – après rechutes – est survenue chez les patients répondeurs qui ont été traité de nouveau par MTX au lieu des dermocorticoïdes.

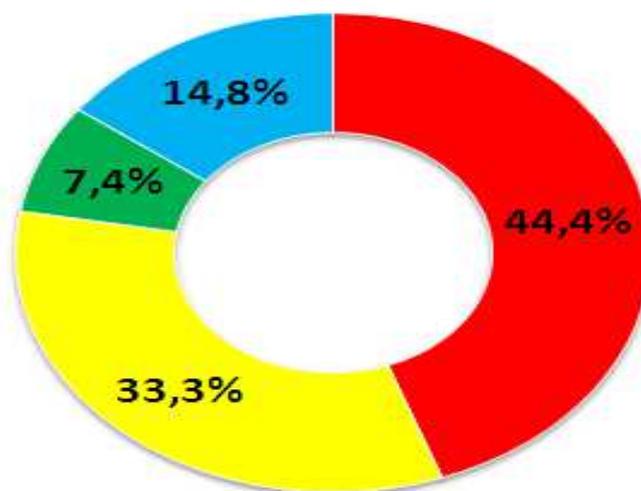


Graphique 10 : Durée de survenue de rechutes

6- Facteurs déclenchants la rechute :

Dans notre série, les facteurs déclenchants les poussées du psoriasis étaient retrouvés dans 67,5 % des cas. Il s'agissait en première intention de la prise médicamenteuse (44,4%), notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Les infections intercurrentes ont été trouvées dans 33,3% des cas touchant essentiellement les infections des voies aériennes supérieures. Le rôle des épisodes de stress identifiés par le malade a été noté chez 7,4% des cas, en particulier les jeunes patients. On note également les variations saisonnières - le froid et/ou le soleil - chez 14,8% des cas.

■ *Prise médicamenteuse* ■ *Infections* ■ *Stress* ■ *Variations saisonnières*

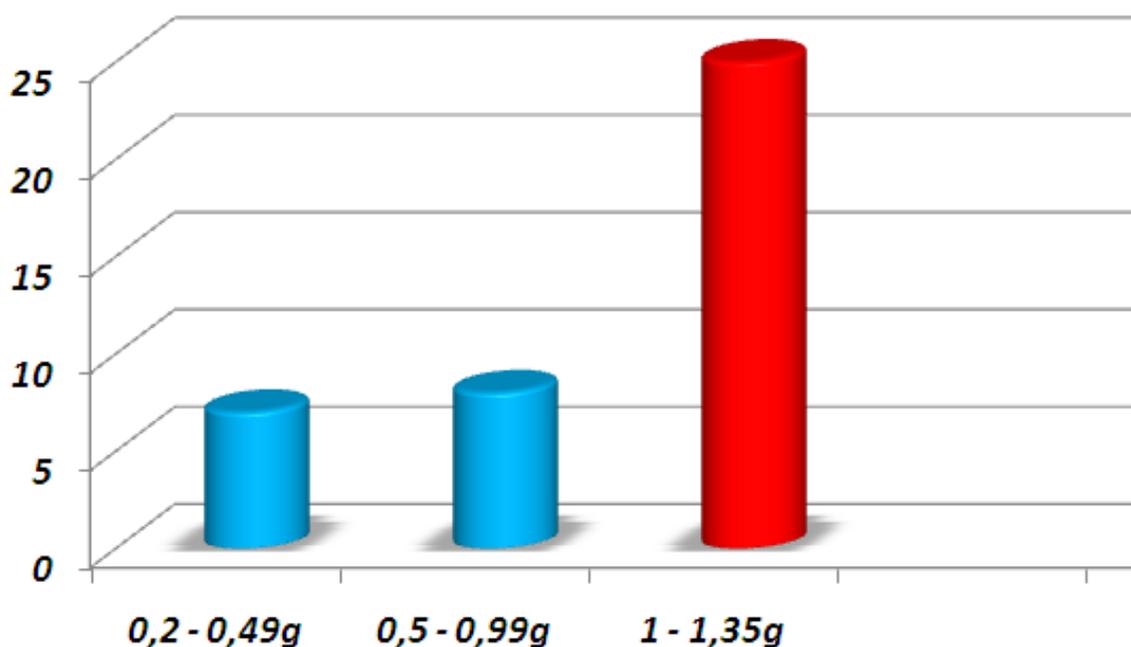


Graphique 11 : Répartition selon les facteurs déclenchant concernés.

V. Tolérance du Méthotrexate :

1- Nombre de cures et dose cumulée du MTX :

Durant la période d'étude, le nombre moyen des cures reçues par les patients était de 4,11 cures, avec une dose cumulée médiane de MTX de 0,9 gramme (0,2-1,35 g). Le MTX était bien toléré chez 92,5% des patients de notre série. 25 patients (62,5%) ont reçu une dose cumulée variant entre 1g et 1,35 g depuis le premier jour du traitement par MTX , 8 cas(20%) entre 0,5g et 0,99g ; alors que 7 patients (17,5%) ont reçu moins de 0,5g du MTX.



Graphique 12 : Doses cumulées de MTX.

2- Effets secondaires apparus liés au MTX :

En dehors des troubles digestifs (nausées ; diarrhées...) souvent bénins et transitoires qui ont été fréquemment retrouvés dans notre échantillon notamment au début de traitement, des effets secondaires ont survenu chez

trois patients.

Deux cas de toxicité hématologique nécessitant l'arrêt du traitement :

- Premier cas : Un homme de 72 ans, ayant comme principaux antécédents un diabète type 2 équilibré sous Glucophage® (metformine) et une arthrose du genou gauche, pour laquelle les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont pris en cas de l'exacerbation de la douleur. Ce patient souffrait d'un psoriasis étendu non répondant au traitement topique, le MTX était ainsi instauré avec une dose de 25 mg hebdomadaire sans supplémentation associée en acide folique. Une bonne évolution a été obtenue sous MTX. Après une rechute survenue 6 mois après l'arrêt du traitement, le MTX était repris à nouveau. Après la troisième injection de sa nouvelle cure, le malade présentait une hyperthermie à 39 °C. Une NFS-plaquette réalisée en urgence mettait en évidence une leucopénie à 3676, une hémoglobine à 10 g/dl et une thrombopénie à 86.112. Le diagnostic de pancytopénie fébrile induite par le MTX était posé et le malade était hospitalisé pour la prise en charge de sa pancytopénie. L'amélioration de la numération était obtenue progressivement, dès que le MTX était arrêté.
- Deuxième cas : Un homme de 70 ans suivi pour une HTA traitée par inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Ce patient présentait un psoriasis étendu depuis 5 ans avec bonne réponse thérapeutique au MTX. Durant une nouvelle cure de son traitement par MTX, une NFS-plaquette de contrôle a été faite ayant objectivé une thrombopénie modérée (98.460 G/L) isolée sans manifestation cliniques associées, notamment pas de syndrome hémorragique. Cette thrombopénie a été disparue

10 jours après l'arrêt du MTX.

Le troisième cas est un ancien patient âgé de 58 ans ayant présenté une nouvelle poussée du psoriasis étendu pour laquelle le MTX est réintroduit à une posologie de 25mg/sem. Il avait développé par la suite une toxicité cutanée à type d'ulcérations douloureuses d'anciennes plaques des jambes et sur la région sacrale, après la troisième injection du MTX. Ces lésions ont guéri 8 semaines après l'arrêt du traitement.

Aucune toxicité hépatique, rénale, pulmonaire ou d'autres toxicités liées au MTX n'a été notée dans notre série.

Effets secondaires	Nombre de cas
Aucun effet secondaire	37
Pancytopénie	1
Thrombopénie	1
Ulcération d'anciennes plaques du psoriasis	1
Toxicité hépatique	0
Toxicité rénale	0
Toxicité pulmonaire	0
Manifestations allergiques	0

Tableau 11: Effets secondaires apparus sous MTX

VI. Maintien du bénéfice à long terme :

Après les 7 ans de cette étude, nous avons procédé au regroupement des patients en deux groupes :

- ✚ Patients ayant maintenu leur traitement par MTX (87,5%) : Ces patients sont satisfaits de l'efficacité et de la tolérance du MTX surtout avec l'avènement de la photothérapie et sa mise en bithérapie avec le MTX.
- ✚ Patients ayant abandonné leur traitement (12,5 % des cas) pour des raisons multiples : 1 patient pour inefficacité (selon le patient, les rémissions étaient partielles avec des rechutes précoces). Un autre patient pour lassitude à la suite des rechutes multiples après obtention d'une rémission complète. Trois patients pour les effets secondaires apparus : pancytopénie, thrombopénie, ulcération d'anciennes plaques.



Graphique 13 : Proportion du maintien du MTX à la fin d'étude

DISCUSSION

1. Données épidémiologiques :

1-1. Prévalence :

Le psoriasis est une maladie qui a certes été décrite parmi toutes les populations du monde mais avec des prévalences variant selon la zone géographique et la race concernées. Il est maintenant bien reconnu que les personnes orientales ont une faible prévalence du psoriasis par rapport aux Caucasiens [19]. En outre, l'étude maghrébine « PSOMAG » a révélé une prévalence très faible de 2-3/1000 habitants par rapport aux estimations faites dans d'autres pays. Au Maroc cette prévalence était encore plus faible 1% [30]. Le tableau 12 résume la prévalence du psoriasis dans les différentes séries marocaines :

	Durée de l'étude	Nombre de cas de psoriasis	Prévalence du psoriasis sévère
CHU Ibn Sina - Rabat (Bennani et al)	1993 - 2002	150	38%
CHU Ibn Rochd - Casablanca (Skali et al)	1991-2004	2013	22,7%
CHU Hassan II Fès	2010 - 2011	119	32%
Notre série	2006 - 2012	309	26%

Tableau 12 : Prévalence du Psoriasis grave au Maroc.

La majorité des auteurs des séries nationales n'ont pas expliqué leurs résultats à propos de la prévalence du psoriasis, et n'ont pas fait non plus des comparaisons avec d'autres séries maghrébines ou internationales.

Dans notre série, sur un total de 309 dossiers de psoriasis tout âge et forme confondus archivés entre 2006 et 2012, le psoriasis grave a été retrouvé chez 81 patients soit 26 % des cas. Nos résultats sont globalement comparables avec ceux observés dans l'étude de CHU Ibn Rochd. Ce nombre de patients reste minime par rapport à une durée de 7 ans. Cette faible prévalence pourrait s'expliquer d'un coté par la méconnaissance de la pathologie chez plusieurs praticiens généralistes, d'un autre coté par la demande faible de soin en considérant cette dermatose dans sa forme vulgaire, comme affection bénigne. Cela peut être également la conséquence de l'absence de recrutement d'urgence dans notre service vu la faible densité de dermatologues par rapport au nombre considérable de consultants avec toutes les difficultés d'accès aux soins spécialisés. Jusqu'à ce présent, les études publiées (d'ailleurs très rares) au Maroc ne reflètent en aucun cas la réalité des choses.

1-2. Age :

Le tableau 13 résume les principales études nationales du psoriasis et l'âge moyen de survenue pour chacune de ces études autre que les données de notre étude :

	Nbre de cas	Type de psoriasis	Tranche d'âge de début (ans)	Age moyen de début (ans)
CHU Ibn Sina - Rabat (Idrissi et al)	170	Toutes formes confondues	13-74	41.5
CHU Ibn Sina - Rabat (Bennani et al)	150	Toutes formes confondues	18-68	37.4
Hôpital Militaire Mohamed V -Rabat	26	Psoriasis grave	25-70	41
CHU Ibn Rochd - Casablanca (Skali et al)	458	Psoriasis grave	Non Précise	43
Hôpital Errazi- Marrakech	160	Psoriasis grave	6-85	40.1
Hôpital Ibn Tofail - Marrakech	42	Psoriasis grave	9-80	39.5
CHU Hassan II -Fès	119	Toutes formes confondues	9-80	28.5
CHU Hassan II -Fès	160	Toutes formes confondues	2-76	26
Notre série	40	Psoriasis grave	20-75	43.4

Tableau 13 : Age de survenue du psoriasis dans les séries nationales marocaines.

L'analyse des résultats de notre série montre relativement les mêmes constatations que celles de l'étude de Casablanca. L'âge moyen de survenue de la forme grave du psoriasis était de 43,4 ans avec des extrêmes de 20 ans et 75 ans. Près de la moitié de la population de notre série (47,5%) avaient entre 40 et 55 ans, contrairement aux résultats rapportés par les études réalisées au CHU de Fès, qui enregistrent des pics d'âge de début plus précoces (26 et 28,5 ans), sachant que ces deux études ont colligé des cas de psoriasis tout âge et forme confondus. La rareté des patients jeunes notamment les enfants dans notre série, peut être attribuée essentiellement au biais de recrutement, et au manque – au sein de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès – d'un service de pédiatrie qui pourrait nous adresser tout cas de psoriasis. Le diagnostic retardé du clinicien avec prescription inappropriée des corticoïdes peut être également mentionné. Cependant nos résultats concordent dans leur ensemble avec les autres séries nationales. Ceci atteste que la forme grave du psoriasis touche en général les sujets ayant plus de 40 ans.

1-3. Sexe :

Plusieurs études ont rapporté un âge précoce de survenue chez les femmes, mais ce n'est pas universellement observé. Il n'existe aucune preuve de différences morphologiques de cette dermatose entre les hommes et les femmes [43]. Au Japon, l'âge d'apparition du psoriasis est variable selon qu'il s'agit d'un homme ou d'une femme. Ainsi existe-t-il deux pics d'âge de survenue chez la femme, à la première et à la deuxième décennie, au moment où l'âge de survenue chez l'homme montre un large pic de 20 à

50 ans [44]. Le tableau 14 met en comparaison le sex-ratio dans notre étude par rapport aux autres séries faites au Maroc :

	Sex-ratio (SR)
CHU Ibn Sina – Rabat (Idrissi et al)	1,1
CHU Ibn Rochd – Casablanca (Skali et al)	2
Hôpital Errazi – Marrakech	1,5
Hôpital Ibn Tofaïl– Marrakech	1,1
CHU Hassan II- Fès (160cas)	0,9
Notre série	3,4

Tableau 14 : Le sex-ratio dans les séries marocaines

Bien que la majorité des études nationales montrent des écarts mineurs, surtout dans l'étude de CHU Ibn Sina de Rabat et celle de l'hôpital Ibn Tofail de Marrakech dont l'écart était plus réduit (SR = 1,1), et contrairement aux résultats rapportés par l'étude réalisée au CHU Hassan II qui a montré une faible prédominance féminine (SR=0,9), le psoriasis dans notre étude présente une inégalité entre les deux sexes. Les hommes ont tendance trois fois plus à développer un psoriasis plus tôt que les femmes avec un sex-ratio de H/F=3,44 (31 hommes Vs 9 femmes). Cette prédominance masculine peut être expliquée probablement par un biais de recrutement, lié à la catégorie socio professionnelle à laquelle appartenaient nos patients. Ils étaient en majorité des militaires de profession quoique que l'hôpital militaire recrute les militaires, leurs familles et les civils.

1- 4. Antécédents familiaux :

La prévalence des cas familiaux du psoriasis rapportée dans la littérature varie considérablement de 2% à près de 91%. Le tableau 15 résume les données de la littérature concernant les cas familiaux de psoriasis :

Auteurs	Maroc (Fès)	Algérie	Tunisie	Espagne	Allemagne	Japon	Suède	Notre série
Cas familiaux	13,8%	23,5%	25%	40,7%	14%	4,4%	52%	5%

Tableau 15 : Prévalence des cas familiaux de psoriasis aux différents pays

Dans notre série, les antécédents familiaux du psoriasis concernaient deux jeunes patients: une patiente avait un frère psoriasique alors que le deuxième avait une tante maternelle touchée aussi par cette dermatose. Cette constatation soutient davantage la présence d'une composante génétique largement démontrée et suggère une prédisposition plus grande dans certaines familles. Concordant avec ce point de vue, tous les auteurs s'accordent sur l'importance du facteur génétique dans le psoriasis.

A l'exception des résultats rapportés par l'étude japonaise qui étaient semblables à ceux retrouvés dans notre étude (4,4%), les autres séries publiées ont montré un taux beaucoup plus important de cas familiaux du psoriasis notamment la série suédoise (52%). Cette faible prévalence ne dépassant pas 5% dans notre série peut être expliquée en partie par la méconnaissance de la maladie dans le reste de la famille, et signale également que les facteurs environnementaux doivent avoir un impact beaucoup plus sur l'apparition de la maladie.

2. Psoriasis et syndrome métabolique :

Plusieurs études ont recherché l'association entre le syndrome métabolique et le psoriasis. L'ensemble des études réalisées ainsi que notre série sont résumées dans le tableau 16:

Pays de l'auteur	Nbre de cas /Témoins	Prévalence du Sd métabolique
Maroc (Fès)	173/346	42% versus 2.8%
Tunisie	164/216	Non significative
Espagne	72/61	40.3% versus 13.1%
Italie	338/334	30.1% versus 20.6%
Brésil	50	34%
Japon	151/154	25,2% versus 16.2%
Royaume-Uni	4065/40650	34% versus 26%
Etats-Unis	6549 cas et témoin	40% versus 23%
Notre série	40	45%

Tableau 16 : Prévalence métabolique syndrome chez les patients psoriasiques

Notre étude soutient également cette association (45% des cas) et nos résultats rejoignent globalement ceux des études des autres pays notamment celles de la méditerranée à savoir l'Espagne et l'Italie avec qui nous partageons la même cuisine méditerranéenne avec une alimentation riche en légumes, huile d'olive et un même degré d'ensoleillement. Ceci peut amener à penser que l'inflammation chronique expose plus à développer un syndrome métabolique et que le syndrome métabolique est ainsi un facteur de risque de psoriasis et vice versa. Par contre, certaines études ont trouvé des résultats différents. Il s'agit principalement d'une étude cas-témoins tunisienne qui n'a pas trouvé de différence statistiquement significative entre la prévalence du syndrome métabolique chez les cas et chez les témoins et ceci indépendamment de l'âge et du sexe [251]. Sachant que notre série

intéresse la forme grave du psoriasis contrairement aux autres séries publiées incluant le psoriasis toutes formes : vulgaires et sévères, la prévalence du syndrome métabolique dans notre série est toutefois comparable avec la plupart de ces études. Il semble donc qu'il n'existe pas de corrélation entre la sévérité du psoriasis et la présence du syndrome métabolique. En ce qui concerne la prévalence du syndrome métabolique en fonction de la forme clinique du psoriasis grave, ce syndrome était associé à toutes les formes cliniques dans notre série, concordant ainsi avec les données de la littérature. Toutefois une étude menée aux états unis a signalé que la prévalence du syndrome métabolique était significativement plus élevée au cours du psoriasis arthropatique [252,253,254].

3. Formes cliniques du psoriasis grave :

On constate une variation significative dans la répartition des formes cliniques entre les différentes séries nationales rapportées. Cependant nos résultats étaient assez comparables à ceux de la série de Casablanca et de l'hôpital militaire de Rabat. Le tableau 17 reprend les proportions de différentes formes dans des séries marocaines :

	Psoriasis Étendu	Psoriasis pustuleux	Psoriasis érythrodermique	Psoriasis arthropatique
CHU Ibn Sina–Rabat (Idrissi et al)	–	21 %	49 %	30 %
Hôpital Militaire Med V–Rabat	65.3 %	15.3 %	11.5 %	7.7 %
CHU Ibn Rochd–Casablanca	–	3.8 %	19.2 %	6.1 %
Hôpital Ibn Tofaïl–Marrakech	16.6 %	35.7 %	33.3 %	9.5 %
Hôpital Erazzi–Marrakech	19 %	19 %	53 %	9 %
CHU Hassan II–Fès (119 cas)	52.6%	0 %	15.7 %	31.5 %
Notre série	87.5 %	5 %	7.5 %	0 %

Tableau 17 : Proportion des formes graves du psoriasis selon les séries nationales

Ce résultat dépasse les différentes séries marocaines qui ont objectivé un pourcentage variant entre 0 et 65,3 % pour cette forme de psoriasis sévère. Elle concernait 54,7 % des patients dans la série de CHU Ibn Roch (Skali et al) [28], 65,3 % dans celle de l'hôpital Militaire de Rabat [37], et 52.6% pour la série de CHU Hassan II - Fès (119 cas) [40], alors qu'aucun cas n'a été objectivé pour la série réalisée au CHU Ibn Sina (Idrissi et al) [36] ayant probablement considéré que cette forme ne fait pas partie du psoriasis grave. Cette fréquence relativement élevée dans notre étude serait dû probablement à l'extension de la forme vulgaire plutôt qu'être des formes distinctes de la maladie.



Psoriasis étendu dépassant 40% de la surface corporelle.
[Photo du service de dermatologie de l'HMMI-Meknès]



Psoriasis étendu érythémateux squameux constitué d'innombrables petites taches.
[Photo du service de dermatologie de l'HMMI-Meknès]



Psoriasis étendu au niveau des jambes : Grands placards érythémateux.
[Photo du service de dermatologie de l'HMMI-Meknès]



Psoriasis étendu : Localisation au niveau de l'avant bras.
[Photo du service de dermatologie de l'HMMI-Meknès]



Psoriasis étendu nummulaire : Squames épaisses et adhérentes masquant l'erythème.
[Photo du service de dermatologie de l'HMMI-Meknès]



Psoriasis étendu en plaques : lésions érythématosquameuses caractéristiques.

[Photo du service de dermatologie de l'HMMI-Meknès]

Le psoriasis érythrodermique (EP) a été retrouvé chez 3 de nos patients (7,5%) tous de sexe masculin avec un âge moyen de 39.3 ans [20–53 ans]. 2 patients ont développé cette forme après un psoriasis étendu alors que l'érythrodermie était inaugurale pour le troisième patient âgé de 20 ans. L'EP paraît donc compliquer souvent l'évolution d'un psoriasis commun ou étendu. Sa fréquence est variable selon les différentes séries nationales. La prévalence de l'EP a été estimée entre 11,5 % et 53 % des patients atteints de psoriasis sévère. Le psoriasis érythrodermique paraît ainsi plus fréquent dans la série de l'hôpital Errazi - Marrakech [38]. Nos résultats sont concordants surtout avec ceux de l'hôpital militaire - Med V à rabat (11,5%). Le diagnostic était clinique pour les trois cas, et le recours à l'histologie n'était pas systématique. L'érythrodermie était exfoliante et sèche avec des espaces de peau saine ; le principal signe fonctionnel rapporté était le prurit. Aucun patient n'a présenté des complications septicémiques ou d'autres

aggravations liées à cette forme. Le facteur déclenchant était essentiellement une cause médicamenteuse (notamment les AINS). L'EP était associée à un syndrome métabolique pour les trois cas.



Erythrodermie psoriasique historique.

[Photo du service de dermatologie de l'HMMI-Meknès]



Erythrodermie psoriasique sévère : Desquamations très abondantes

[Photo du service de dermatologie de l'HMMI-Meknès]



Erythrodermie Psoriasique sévère : atteinte de la lisière du cuir chevelu

[Photo du service de dermatologie de l'HMMI-Meknès]

Le psoriasis pustuleux ne concerne que deux patients (5% cas) de notre série, ce résultat n'atteint pas celui observé dans la série de l'hôpital Ibn Tofail qui est de 35,7 % [39]. Cependant, l'enquête réalisée au CHU Ibn Rochd (Skali et al) a mentionné une fréquence semblable de celle obtenue dans notre étude. Par contre, aucun cas du psoriasis pustuleux n'a été noté dans la série du CHU Hassan II – Fès. En outre, certaines études ont signalé que le psoriasis pustuleux peut être associé aux autres formes graves surtout avec le psoriasis arthropatique, ce qui rend difficile la précision de prévalence propre de cette forme. Par exemple dans l'étude réalisée au CHU Ibn Sina (Bennani et al), 7 patients sur 19 présentaient à la fois le psoriasis pustuleux et d'autre formes grave du psoriasis avec un profil clinique intermédiaire entre les deux catégories. Cette association aggrave ainsi le tableau clinique et le retentissement de la maladie. Aucun cas de cette association n'a été rapporté dans notre série ni dans les autres séries marocaines.

Sur les 40 cas de psoriasis graves inclus dans notre étude, les 2 patients atteints de psoriasis pustuleux (PP) étaient de sexe masculin ayant un âge moyen de 37.5 ans [29–46ans]. Le PP est survenu pour les deux cas sur un terrain de psoriasis vulgaire installé depuis 5 ans. Le diagnostic de PP a été retenu devant un tableau clinique typique pour un cas et après une confirmation histologique pour le deuxième cas. Le facteur déclenchant était essentiellement la prise médicamenteuse et les infections intercurrentes touchant essentiellement la sphère ORL (Angines, pharyngite, grippe...).

Il s'agit pour le premier cas d'un psoriasis pustuleux généralisé (PPG) type Zumbuch avec des signes généraux et de vastes placards érythémateux recouverts de fines pustules et un syndrome inflammatoire biologique nécessitant une prise en charge urgente en milieu hospitalier. Ce cas montre ainsi que le psoriasis pustuleux (type Von Zumbusch) peut être fatal et que la vie du patient peut être mise en jeu du fait d'un choc pouvant simuler une origine septique. Le deuxième cas est type de psoriasis pustuleux palmo-plantaire handicapant avec impact socio-professionnel important ; d'où l'intérêt d'un accompagnement du patient durant le suivi par son médecin traitant et par son entourage afin d'accélérer l'adaptation avec cette forme invalidante.



Psoriasis pustuleux palmaire

[Photo du service de dermatologie de l'HMMI-Meknès]



Psoriasis pustuleux plantaire

[Photo du service de dermatologie de l'HMMI-Meknès]



Psoriasis pustuleux généralisé type Zumbach

[Photo du service de dermatologie de l'HMMI-Meknès]

En outre, Le psoriasis arthropathique n'était pas retrouvé dans notre échantillonnage. Contrairement aux résultats rapportés par les études nationales au sein desquelles cette forme occupait généralement entre la 2ème et la 3ème place. Les enquêtes réalisées à Rabat (Idrissi et al) et à Fès (119 cas) ont mentionné une fréquence plus importante du rhumatisme psoriasique. Il concernait 30 % des patients de la série de CHU Ibn Sina et 31,5% dans celle de Fès. Nous expliquons ce manque dans notre échantillonnage des cas souffrant du psoriasis arthropathique par le fait que ces patients consultent très souvent en rhumatologie ; d'où la nécessité d'une collaboration avec les services de rhumatologie pour avoir un nombre non négligeable des patients ayant cette forme grave du psoriasis.

4. Modalités thérapeutiques et suivi du patient :

4-1. Hospitalisation et évaluation pré-thérapeutique :

L'évaluation globale de notre patient psoriasique est indispensable dans notre pratique quotidienne et dès la prise en charge initiale. Elle servira à la constitution d'un dossier médical exhaustif résumant l'histoire médicale du patient et de la sévérité de sa maladie. Il s'agira d'un outil indispensable pour le suivi et l'adaptation de la prise en charge au fur et à mesure de l'évolution du psoriasis sévère. On évalue par ailleurs le niveau de compréhension et d'information du patient sur la maladie psoriasique et sur les traitements disponibles. On précise également la possibilité d'effectuer des déplacements réguliers afin d'identifier d'éventuelles contraintes spécifiques à anticiper liées aux déplacements. On précise également le désir de conception et la capacité d'un patient à se prendre en charge par lui-même pour ses traitements sans oublier l'importance que notre patient accorde à d'éventuels effets indésirables notamment digestifs. On précise la forme clinique développée chez le patient avec un examen clinique général rigoureux. Ceci nous a permis de définir de manière plus précise le psoriasis sévère et d'éviter la confusion avec d'autres dermatoses. Cet examen nous a permis davantage d'identifier d'éventuelles contre-indications à l'administration du MTX, et de dépister plus spécifiquement les comorbidités classiquement associées au psoriasis.

L'hospitalisation est souvent motivée dans notre série pour la réalisation des bilans paracliniques qui serviront de valeurs de référence indispensables à l'interprétation du suivi biologique. Ils sont demandés à titre systématique lors de la première évaluation de la maladie psoriasique. Ils sont aussi utiles

pour dépistage des comorbidités associées. L'hospitalisation permet également la prise en charge urgente des cas consultant avec des signes généraux associés (fièvre, altération de l'état général) afin d'éviter les complications propres à ces situations (déshydratation, troubles hydroélectrolytiques, hypocalcémie, hypoalbuminémie, septicémie). Selon Ayyalaraju et al, l'hospitalisation des malades atteints du psoriasis grave avait un impact favorable important sur leur qualité de vie [260]. Le bilan pré-thérapeutique adopté dans notre étude ciblait plus spécifiquement les contre-indications susceptibles d'influencer la décision d'un traitement par MTX. Il comprend : radiographie thoracique, exploration fonctionnelle respiratoire, urémie et créatinémie, bilan hépatique, NFS, ainsi que la glycémie et le bilan lipidique pour une mise en évidence du syndrome métabolique. En revanche, ceci nous a permis de manière plus précise de déceler au cours de l'étude les effets secondaires liés au MTX. Parmi les 41 dossiers du psoriasis sévère qui ont été exclus pour des raisons différentes ; 21,9% d'entre eux avaient des contre-indications au MTX. Les principales contre-indications retrouvées sont :

- Les hépatopathie évolutives avec anomalies significatives de la fonction hépatique (5cas).
- Les Hémopathies (3 cas).
 - 2 cas de neutropénie modérée.
 - 1 cas d'insuffisance médullaire.
- Tuberculose susceptible de se compliquer sous MTX vu ses effets immunosuppresseurs (1 seul cas).

4-2. Place de contraception dans notre attitude :

En ce qui concerne le risque tératogène, la prescription du MTX pour nos patientes, a imposé une contraception pendant le traitement, puis après l'arrêt pendant 1 cycle chez les femmes en âge de procréer. Les dernières données du CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) indiquent que la contraception pourrait ne durer qu'un mois après l'arrêt du traitement [255] sans que l'on ait de données scientifiques pour conforter cette affirmation. Chez l'homme, aux doses de MTX utilisées en dermatologie, la possibilité d'anomalie cytogénétique du sperme reste très discutée [256]. Le conseil couramment donné à nos malades hommes est d'éviter de procréer pendant tout le temps du traitement et pendant les trois mois qui suivent. C'est donc une précaution de principe. Il est probable qu'il faille garder cette précaution toute théorique tant que l'on n'aura pas de preuve qu'elle est inutile. Cependant, il n'y a pas de raison scientifique d'inquiéter un homme qui a procréé alors qu'il était traité par le MTX.

4-3. Protocole thérapeutique adopté :

D'après la revue de la littérature, plusieurs auteurs ont proposé des protocoles thérapeutiques en se basant sur leurs impressions subjectives. Mais la stratégie thérapeutique reste toujours la même pour tous ces protocoles. Le schéma thérapeutique que nous avons adopté consistait à utiliser des doses variant entre 10 et 25 mg par semaine, à adapter selon le patient (âge, terrain, sévérité de la maladie, tolérance....) et la réponse obtenue, en recherchant la dose minimale efficace. Il semble ainsi que chaque patient est un cas à part et qu'il n'est pas possible de traiter d'une manière standard tous les patients. Cependant, la quasi-totalité de nos

patients (35 sur 40) était traitée avec une posologie de 25 mg par semaine.

Pour les personnes âgées et chez les patients présentant une fragilité quelconque ou pour ceux qui présentent une susceptibilité très particulière au MTX faisant craindre une moins bonne tolérance du MTX, certains praticiens préfèrent choisir la stratégie de montée progressive des doses pour vérifier l'absence des réactions idiosyncrasiques. L'utilité de cette dose d'essai – encore adoptée dans les pays du nord européen – est de plus en plus mise en doute [165]. Quant à notre étude, les doses d'essai n'ont pas été adoptées en passant directement à la dose cible conformément à la stratégie du sud de l'Europe. Il serait donc important de comparer ces deux stratégies pour savoir laquelle est la plus efficace et la mieux tolérée. En l'absence d'une commercialisation de la forme orale du MTX, la seule voie d'administration utilisée dans notre étude était basée sur des injections intramusculaires hebdomadaires. D'ailleurs, plusieurs études ont signalé un grand avantage de l'administration parentérale par rapport à la voie orale qui se voit principalement dans sa biodisponibilité accrue, tandis que l'absorption digestive diminue au-delà d'une dose orale de 10 mg en une prise. Ce qui rend la voie intramusculaire préférable même dans les pays où la forme orale est disponible [165]. En plus, les erreurs sont plus fréquentes lorsque l'administration se fait par voie orale. Certains patients oublient qu'il s'agit d'une seule administration par semaine et prennent le traitement de façon continue ce qui provoque des effets secondaires, en particulier hématologiques, potentiellement très graves.

L'étape thérapeutique comporte un traitement d'attaque suivi d'un traitement d'entretien rarement adopté dans notre pratique. Le but du traitement d'attaque est de faire disparaître les lésions, celui du traitement d'entretien est d'éviter leur rechute. On peut schématiquement séparer nos patients en 2 catégories après 12 semaines de traitement par MTX: La première catégorie est celle des répondeurs avec deux sous-groupes : les répondeurs précoces (après 2^{ème} injection) et les répondeurs tardifs (après la 4^{ème} injection). La seconde catégorie est celle des patients qui ne répondent que partiellement au traitement ou ceux qui répondent mais échappent au traitement après quelques semaines à quelques mois.

✚ Si bonne réponse thérapeutique :

Le traitement est arrêté (rarement passage au traitement d'entretien) en gardant un traitement topique incluant les dermocorticoïdes et le calcipotriol.

✚ Si Amélioration insuffisante ou rechute rapide :

Lorsque le traitement initial échoue ou connaît rapidement la rechute, on peut être amené à envisager une mise en place de la bithérapie MTX - Photothérapie(UVB). Si l'amélioration est toujours non satisfaisante, ce qui est très rare, les rétinoïdes peuvent être introduites.

Mais avant toute augmentation de la dose ou la combinaison MTX-UVB, il est très important de reconsidérer la situation en profondeur :

- existe-t-il des facteurs nutritionnels, psychologiques ou médicamenteux auto-entretenant ou aggravant la maladie ?
- le patient tire-t-il un bénéfice indirect de sa maladie et souhaite-t-il vraiment guérir ?

- la souffrance morale entraînée par le psoriasis ne nécessite-t-elle pas une prise en charge psychologique ?

Car dans toute maladie chronique, il faut toujours évaluer avec le patient comment s'exprime sa souffrance morale, comment il s'y adapte, comment il envisage de la prendre en charge et de s'en libérer et comment il vit l'agression thérapeutique. Même si cette démarche n'aboutit pas souvent à la mise en place d'une psychothérapie de soutien, elle est toujours importante à considérer et à reconsidérer avec lui, ne serait-ce que pour découvrir des facteurs non identifiés d'auto-entretien ou d'aggravation de la maladie.

4-4. Intérêt de la supplémentation folique :

Dans notre étude, tous les patients inscrits n'ont reçu aucune supplémentation en acide folique, d'où probablement les troubles digestifs (nausées ; diarrhées...) et la fatigue qui ont été fréquemment retrouvés dans notre échantillon (77.5%) notamment au début de traitement. Cette supplémentation n'a pas été prescrite dans notre pratique par manque dans la pharmacie marocaine d'un produit vitaminique contenant uniquement l'acide folique qui pourrait être utilisé comme supplémentation en acide folique. Plusieurs essais ont été publiés abordant ce sujet dont la majorité parlait d'un avantage pour la supplémentation en acide folique, sauf qu'il n'y avait que peu d'études à propos de son utilisation dans le psoriasis contrairement à la polyarthrite rhumatoïde. Sur la plan national, l'étude faite au CHU Ibn Sina en 2010 a montré qu'il existe une grande variabilité des protocoles de supplémentation en folates avec absence d'un consensus national concernant le choix du type des folates, sa dose et son rythme d'administration. Cette prescription reste dépendante de l'expérience de la

discipline et de l'expérience individuelle des médecins[257]. Cette étude confirme aussi le manque de connaissance des praticiens prescripteurs quant aux réels intérêts de cette supplémentation notamment sur le risque cardiovasculaire lié à l'augmentation du taux de l'homocystéinémie.

4-5. Les scores de sévérité :

Le retentissement de la maladie sur la vie quotidienne, familiale, et professionnelle, était pris en compte aussi. Malheureusement, nous n'avons eu recours chez nos patients à aucun des scores de sévérité (PASI, DLQ, PGA...) – souvent utilisés pour évaluer la réponse thérapeutique – du fait du nombre important des consultations dermatologiques quotidiennes effectuées au service et avec un nombre restreint de médecins incriminés dans notre étude pouvant remplir régulièrement les fiches de ces scores pour tout patient durant toute consultation. Ce qui a entravé davantage le suivi et l'évaluation au long cours. Ainsi, les jugements des réponses thérapeutiques étaient basés essentiellement sur l'évaluation globale du médecin traitant (la surface corporelle atteinte).

4-6. Suivi du patient:

Dans notre série, la surveillance hépatique et hématologique est bien codifiée. Après la première injection, une numération formule sanguine – plaquette, était réalisée de manière hebdomadaire le premier mois, puis un bilan hépatique (ASAT, ALAT) et rénale (urée, créatinine) mensuellement pour les 3 mois suivants. Les patients présentant les facteurs de risque de toxicité hématologique nécessitent une surveillance plus rapprochée, en particulier au début du traitement et après augmentation des doses. Une leucopénie ou une thrombopénie significative imposent une

réduction des doses ou voire même une interruption du MTX, comme c'était le cas chez deux de nos patients. La surveillance hépatique dans notre étude, repose sur la réalisation d'un bilan hépatique. En cas d'anomalie dans le bilan, d'ailleurs jamais survenue dans notre échantillon, on demande un avis d'hépatologue et la ponction biopsie hépatique n'est faite que s'elle est formellement demandée par l'hépatologue. La surveillance hépatique est en pleine modification et ne fait plus l'objet d'un consensus. La surveillance hépatique classiquement conseillée, en particulier par les guidelines américaines et outre la surveillance biologique déjà indiquée, est de réaliser une ponction biopsie hépatique après chaque dose cumulative de 1,50 g de MTX [218]. Les dermatologues sont les seuls à avoir préconisé cette surveillance. Depuis plus de 15 ans, les hépatologues répètent que les ponctions biopsies hépatiques ne sont pas des gestes anodins et que cette fréquence de surveillance est tout à fait excessive et ne leur paraît reposer sur aucune base scientifique [219]. Plus récemment il a été clairement démontré que le dosage du procollagène III permet, quand il est normal, d'être pratiquement certain de l'absence d'atteinte hépatique liée à la prise de MTX. Par contre, cet examen n'est absolument pas spécifique et lorsque ce dosage n'est pas normal, cela n'est absolument pas pathognomonique d'une atteinte hépatique. Ce dosage n'est donc utile que lorsqu'il est normal. Ainsi, une équipe anglaise a pu montrer que le dosage, tous les 3 mois de procollagène III, leur a permis de diminuer par 6 le nombre de ponctions biopsies hépatiques. La surveillance hépatique de choix est actuellement basée sur le nouveau test morphologique (Fibroscan®) consistant en la

mesure du coefficient d'élasticité du foie qui permet ainsi d'évaluer la fibrose hépatique liée au MTX de manière non invasive [232].

En outre, la fonction rénale et l'albuminémie étaient surveillées dans notre pratique tous les trois mois, alors qu'un cliché thoracique annuel peut être demandé en raison du faible risque de fibrose pulmonaire progressive.

5. Efficacité du Méthotrexate:

5-1. Efficacité du méthotrexate en monothérapie :

L'efficacité du MTX dans le traitement du psoriasis est si évidente depuis si longtemps donnant des résultats parfois spectaculaires qu'elle n'a été que très peu étudiée selon une méthodologie moderne. Le tableau 18 résume les réponses thérapeutiques obtenues au cours des études nationales, dans lesquelles le MTX a été utilisé en monothérapie dans le psoriasis sévère :

	Durée de l'étude	Nombre de patients	Dose utilisée (mg/sem)	Résultat
<i>Hôpital Militaire Med V - Rabat</i>	1994 - 1998	26	20mg	Rémission complète dans 77 % contre 23% de rémission partielle
<i>CHU Ibn Rochd - Casablanca (Skali et al)</i>	1991-2004	77	10-25mg	Rémission complète dans 53,2 % des cas, rémission partielle dans 22 % des cas. L'aggravation était notée dans 16,8 % des cas
<i>Hôpital Ibn Tofail - Marrakech</i>	2002 - 2012	22	Non précise	Réponse thérapeutique généralement bonne.
<i>Hôpital Errazzi - Marrakech</i>	1990 - 2001	110	10-25mg	Le MTX était satisfaisant avec une rémission complète constatée chez 50% des patients.
<i><u>Notre série</u></i>	2006 - 2012	40	10-25mg	Rémission complète chez 82,5 % des patients (33 cas) et une rémission partielle chez 17,5% des patients (07 cas).

Tableau 18 : Efficacité du MTX en monothérapie dans les séries nationales

Dans notre série, le MTX permettait d'obtenir, en 12 semaines, une rémission complète des lésions chez 82,5 % des patients (33 cas) et une rémission partielle chez 17,5% des patients (07 cas). Ces résultats sont semblables à ceux retrouvés dans l'étude de Van-Dooren et celle de Kumar (Tableau 6). En revanche, la réponse thérapeutique dans notre étude était légèrement supérieure à celle retrouvée dans les séries nationales qui varie entre 50 % et 77 %. On observe le début de l'amélioration clinique dès la deuxième injection hebdomadaire du MTX dans 77,5% des patients et dès la troisième injection chez 97,5% des patients. Cette amélioration se traduit par une réduction significative de l'infiltration et de l'érythème psoriasiques. L'analyse consistant à déterminer les paramètres associés à une réponse insatisfaisante (rémission partielle) est complexe car les facteurs favorisant une bonne ou mauvaise réponse au MTX n'ont pas été étudiés largement dans la plupart des études internationales. Cette notion reste ainsi discordante en présence de plusieurs études qui s'opposent. En plus, la comparaison directe entre les études cliniques n'est pas toujours possible en raison des différences dans le nombre des patients, leurs caractéristiques démographiques, les critères d'évaluation, le traitement préalable et les protocoles thérapeutiques. Ainsi, dans notre étude, 72,5% de nos patients ayant répondu favorablement au MTX, avaient reçu le MTX avec une dose de 25mg/semaine. Elle semble être une dose rapidement efficace et généralement bien tolérée. Par contre, deux cas – parmi les sept patients n'ayant pas obtenus une rémission complète – ont reçu des doses sensiblement plus basses (10mg et 15mg) que celles utilisées habituellement. Donc une dose initiale inférieure à 25mg/sem peut être

responsable du nombre relativement minime des patients répondeurs et que l'efficacité du MTX dépend en grande partie de la dose administrée. D'autres grandes séries utilisant cette dose initiale (25mg/sem) ont signalé aussi la très bonne efficacité du MTX contre le psoriasis avec risque minime d'effets secondaires liés à ce médicament. Cependant une surveillance rigoureuse est nécessaire afin d'éviter toute toxicité imprévisible avec cette dose plus ou moins maximale dans la pratique dermatologique.

En outre, un certain nombre d'études ont signalé que les doses efficaces peuvent être minimales chez les sujets âgés. Selon les auteurs, cela est probablement dû à l'augmentation de l'accumulation de MTX en rapport avec l'affaiblissement de la fonction rénale liée à l'âge. Dans notre étude, l'efficacité du MTX était toutefois médiocre pour un patient âgé de 75 ans atteint de psoriasis étendu traité par 10mg/semaine du MTX .

La nature du psoriasis sévère semble jouer également un rôle dans la réponse thérapeutique obtenue : Deux patients ayant mal répondu dans notre expérience avaient un psoriasis pustuleux généralisé et une érythrodermie psoriasique. Il s'agit pour le premier cas d'un psoriasis pustuleux généralisé (PPG) type Zumbach avec des signes généraux et de vastes placards érythémateux nécessitant une prise en charge urgente en milieu hospitalier. Le MTX était prescrit à une dose de 25mg/sem. L'évolution immédiate était bonne avec début de rémission à partir de la 3^{ème} injection. Pourtant, la rémission restait partielle après 12 semaines de traitement. Le 2^{ème} patient, âgé de 53 ans, présentait une érythrodermie psoriasique sèche avec des espaces de peau saine. Le traitement a fait systématiquement appel aux soins locaux (bains antiseptiques,

kératolytiques et émoullissants), le MTX était prescrit avec une dose de 25mg/sem pendant 12 semaines. Ce patient n'a répondu que partiellement au MTX. Il semble ainsi que ces deux formes ne répondent pas toujours bien au MTX et posent encore des problèmes thérapeutiques. Elles nécessitent, d'ailleurs, un traitement de plus de 3 mois (entre 3 et 6 mois). En revanche, la quasi-totalité des patients ayant un psoriasis étendu ont obtenu une remission complète en dehors des trois cas de cette forme ayant été traités en pleine dose (25mg/Sem) et pourtant n'ayant répondu que partiellement au traitement par MTX. Tout cela sans aucun profil particulier pouvant expliquer cet échappement à part une mauvaise observance thérapeutique.

5-2. Fréquence des rechutes après arrêt du MTX :

Bien que le MTX ait été utilisé pendant des décennies pour le traitement du psoriasis, il y a étonnamment très peu de données publiées à propos de la durée de maintien des rémissions. Le tableau 19 montre des données de la littérature à propos de la durée du maintien de rémission du psoriasis après

Auteur	Nbre de cas	Durée de TTT	Rechute < 6 mois	Rechute entre 6 et 12 mois	Rechute > 1 an
Van Dooren-Greebe (1ère étude)	71	Non précisée	45%	13%	-
Van Dooren-Greebe (2ème Etude)	10	Non précisée	90%	10%	-
Hôpital Militaire Med V Rabat	26	Non précisée	12%	-	-
Hôpital Ibn Tofail Marrakech	22	Non précisée	59%	-	-
Notre série	40	12Sem	67,5%	30%	2,5%

Tableau19 : Fréquence des rechutes dans la littérature

Dans notre étude, le délai médian de survenue de la rechute après arrêt du MTX était de 5,19 mois. Trois cas – 1 cas d'érythrodermie psoriasique et 2 cas de psoriasis étendu – ont eu une rechute d'emblée à l'arrêt du traitement et avaient besoin d'un retour à nouveau au MTX ou à la bithérapie MTX- photothérapie UVB. Les autres patients ont connu des récurrences localisées sous formes de plaques traitées souvent par des dermocorticoïdes. 27,5 % ont rechuté avant la semaine 12 de l'arrêt, 32,5 % entre 3 mois et 6 mois, 22,5 % entre 6 mois et 9 mois et 7,5 % entre 9 mois et 1 an. C'est uniquement un seul patient qui avait gardé la rémission plus d'un an de suivi. Une nouvelle rémission complète – après rechutes – est survenue chez les patients répondeurs qui ont été traité de nouveau par MTX au lieu des dermocorticoïdes. On constate une différence de délai de maintien des rémissions entre les séries rapportées variant entre 12% et 67,5% pour les trois mois suivant l'arrêt du traitement, cependant nos résultats ont objectivé un taux important des rechutes précoces (67,5%) par rapport aux autres séries, sachant qu'on a calculé même les récurrences minimales localisées en plaques ayant été traité chez la plupart des cas (85%) par des dermocorticoïdes. Cette précocité des rechutes pourrait être expliquée aussi par le caractère récalcitrant de cette dermatose et par l'arrêt brutal du MTX qu'on a adopté après obtention d'une rémission complète au lieu de passer à un traitement d'entretien reposant sur une diminution progressive des doses avant l'arrêt définitif du traitement. La durée courte du traitement d'attaque ne dépassant pas 12 semaines peut être également parmi les causes des rechutes précoces. En plus, la multiplication des facteurs déclenchants trouvés chez 67,5 % des cas pourraient jouer un rôle

considérable dans la réapparition de la maladie. Ainsi ces données montrent nettement que la durée de rémissions varie selon le type de protocole et la durée de traitement, et illustrent ainsi que le MTX reste un traitement suspensif et ne peut pas prétendre à une guérison durable du psoriasis malgré son efficacité assez rapide et sa capacité de rendre la maladie suffisamment acceptable pour le patient. Cependant, il reste un médicament très utile pour les situations délicates en particulier chez nous.

Le maintien du bénéfice à long terme reste imprévisible. Après les sept ans de cette étude, nous avons procédé au regroupement des patients en deux groupes :

- ✚ Patients ayant maintenu leur traitement par MTX (87,5%). Ces patients sont satisfaits de l'efficacité et de la tolérance du MTX surtout avec l'avènement de la photothérapie et sa mise en bithérapie avec le MTX.
- ✚ Patients ayant abandonné leurs traitement (12,5 % des cas) pour des raisons multiples : 1 patient pour inefficacité (selon le patient, les rémissions étaient partielles avec des rechutes précoces) et étant perdu de vue par la suite. Un autre patient pour lassitude à la suite des rechutes multiples après obtention d'une rémission complète, surtout avec les ruptures inopinées de MTX dans les pharmacies. Trois patients pour les effets secondaires apparus : pancytopénie, thrombopénie, ulcération d'anciennes plaques.

5-3. Facteurs déclenchant les rechutes du psoriasis :

L'efflorescence du psoriasis par des facteurs déclenchant est actuellement confirmée par toutes les publications. Ces facteurs sont de plusieurs ordres et de responsabilité estimée très diverse. L'identification des

facteurs déclenchant des poussées ne repose pour l'instant que sur la chronologie, c'est-à-dire sur la précession des poussées de psoriasis grave ou de leur aggravation par des événements récurrents. Dans l'étude du CHU Ibn Sina de Rabat (Bennani et al), les facteurs déclenchants étaient d'origine médicamenteuse dans 10 cas (52,6 %), infectieuse dans 7 cas (36,8 %) et psychique dans 2 cas (10,5 %) [27]. Dans l'étude de l'hôpital Errazi, 3 malades rapportaient la notion de deuil, une prise médicamenteuse a été trouvée chez 20 des malades [38]. Dans une étude française réalisée par Lapeyre et al, les facteurs déclenchants ayant pu favoriser la poussée ont motivé l'hospitalisation dans 49,8 % des cas. Il s'agissait principalement d'interruption thérapeutique (38%), d'épisodes de stress identifiés par le malade (41%), moins souvent, d'une infection (20%), d'une introduction d'un nouveau médicament (15,2%), ou très rarement, d'un sevrage en corticoïdes (1%) [188]. Certains facteurs déclenchant semblaient jouer un rôle plus important en fonction de la forme clinique de psoriasis grave. En comparant nos résultats avec celles précédemment citées, les facteurs déclenchants sont multiples et variés. Ils sont différents d'une étude à l'autre. Les facteurs déclenchants le psoriasis étaient retrouvés dans 67,5 % des nos cas ; ils restent néanmoins méconnus chez de nombreux cas de notre échantillon malgré que l'arrêt du traitement est lui-même un agent déclenchant des rechutes comme il était mentionné dans l'étude française (Lapeyre et al). Par contre, plusieurs facteurs déclenchants ont été identifiés pour un seul patient. Donc, il faut supposer une interaction de plusieurs facteurs dans le déclenchement des poussées. Il s'agissait en première intention de la prise médicamenteuse chez 44,4% de nos cas, en particulier les anti-

inflammatoires non stéroïdiens. Cependant la documentation exacte des substances médicamenteuse responsables reste difficilement envisageable. Les études précédemment citées confirment la place prépondérante des médicaments dans le déclenchement des poussées, surtout les séries déroulées en CHU Ibn Sina (tableau 19). En plus, les infections intercurrentes ont été trouvées dans 33,3% des cas touchés essentiellement par les infections broncho-pulmonaires. Il s'agit souvent d'infections non documentées sur le plan microbiologique. Les infections semblent ainsi parmi les principaux facteurs déclenchant des rechutes.

Parmi les autres facteurs identifiés dans notre série, nous distinguons le rôle des épisodes de stress qui a été noté chez 7,4% des cas, en particulier les jeunes patients et ceux qui travaillent dans des endroits décalés (postes frontalières). La composante psychologique est également classiquement rapportée par les autres séries, pourtant il est très difficile d'apprécier si cet élément psychologique est cause ou conséquence de l'affection psoriasique ou à la fois cause et conséquence. On note également les variations saisonnières – le froid et/ou le soleil – chez 14,8% de nos patients, Il y avait une tendance à l'amélioration durant les mois d'été, probablement en raison de la plus forte exposition aux rayons UV et de l'humidité plus élevée. Denda et al ont montré sur le modèle de la souris que le manque d'humidité dans l'atmosphère s'accompagne d'une augmentation de la synthèse de l'ADN au niveau de l'épiderme. Ce qui entraîne un trouble de la fonction de barrière, une prolifération significative des kératinocytes ainsi qu'une stimulation des cytokines inflammatoires [259].

Ces études citées soulignent l'implication de ces facteurs dans la survenue des poussées et jouent plus vraisemblablement un rôle dans l'échappement de traitement par MTX. Ce qui rend la vie du sujet psoriasique émaillée de rechutes multiples parfois imprévisibles. Dans l'état actuel de nos connaissances, il semble que la prise en charge du psoriasis sévère passe par une meilleure stratégie ciblée contre les facteurs déclenchants, dont une bonne partie d'entre eux sont maîtrisables. Premièrement par des mesures d'éducation sanitaire soutenues à propos de la maladie et son évolution, ainsi que la connaissance et la documentation exacte des facteurs déclenchants dans les jours précédant les récurrences et tout particulièrement, la prise médicamenteuse. D'un autre côté, ces observations nous permettent d'insister sur la maîtrise des infections ORL et broncho-pulmonaires avec un traitement précoce adéquat et leur prévention avec notamment la programmation des vaccins spécifiques, ou la pénicillinothérapie de longue durée. Le rôle de l'état psychique dans la survenue des rechutes justifie également le recours à un suivi psychiatrique renforcé, surtout que nos patients psoriasiques ont tendance à abandonner le traitement après les récurrences.

Le tableau comparatif ci-dessous montre les facteurs déclenchant du psoriasis dans les différentes séries en comparaison avec notre série :

	Lapeyre et al	CHU Ibn Sina Rabat (150 cas)	CHU Ibn Sina Rabat (170 cas)	Hôpital Ibn Tofail Marrakech	Notre série
Médicaments	15.2 %	52.6 %	54 %	12.5 %	44.4%
Infections	20 %	36.8 %	17 %	-	33.3%
Stress	41 %	10.5 %	7 %	1.8%	7.4%
Arrêt de TTT	38%	-	-	-	-
Variations climatiques	-	-	-	-	14.8%
Cures thermales	-	-	3.5 %	-	-
Autres	1%	-	-	-	-

Tableau 20 : Les facteurs déclenchant les poussées du psoriasis

6. Combinaisons thérapeutiques avec le MTX :

Le MTX peut être associé à d'autres thérapeutiques comme la biothérapie, la cyclosporine, rétinoïdes oraux et la photothérapie. Il est par ailleurs souvent combiné à des traitements locaux comme les dermocorticoïdes et le calcipotriol. Le but de la thérapie combinée est d'améliorer l'efficacité et diminuer la toxicité de chaque agent. Chez les patients recevant une dose de MTX stable, l'ajout d'un deuxième agent permet de diminuer la dose normalement donnée en monothérapie et donc de réduire la dose cumulée totale au fil du temps et par conséquent baisser le risque des dommages hépatiques et rénales secondaires au MTX. En outre, l'appréhension des effets indésirables en combinant les deux médicaments persiste, si la bithérapie est utilisée à long terme. La combinaison du MTX avec d'autres agents antipsoriasiques est généralement plus bénéfique par rapport au MTX en monothérapie.

Après l'avènement de la photothérapie dans le service, 21 patients de notre échantillon (52,5%) ont bénéficié de la combinaison MTX-photothérapie UVB (TL01), suite à un effet insuffisant vis-à-vis de MTX seul, et surtout après

l'apparition des récurrences précoces souvent localisées. Cette association était beaucoup plus efficace, avec une rémission complète assez rapide obtenue entre 3 et 6 semaines. Elle était généralement bien tolérée. Le seul effet secondaire était un erythème temporaire généralement apparu au début de traitement. Peu de données sur les effets secondaires de l'UVB thérapie sont publiés, mais ceux les plus fréquemment restent : l'érythème, sensation de brûlure, dyscoloration, hyperpigmentation et le décollement bulleux. La combinaison MTX–photothérapie UVB permet très souvent d'accroître les taux de guérison et raccourcir donc la durée du traitement.

Pour nos malades, l'UVB thérapie était utilisée quotidiennement 5 jours / semaines (lundi au vendredi) durant toute la période de l'hospitalisation.

Le traitement topique reste une composante importante du traitement chez la majorité de nos patients atteint du psoriasis sévère. Cependant leur application nécessite une compliance au traitement. Donc il est important d'individualiser et de simplifier la thérapie topique. Durant la période d'étude, les traitements topiques à base de dermocorticoïdes, émoullissants et dérivés de la vitamine D ont été prescrits chez 32 patients (80%), avant ou après le traitement par MTX ou bien en association avec le MTX. A la phase d'attaque, les dermocorticoïdes de classe très forte ont été appliqués pendant plus de deux semaines consécutives sans dépasser une application/j, afin de minimiser davantage les effets secondaires liés à ces topiques. Une fois la réponse clinique est obtenue, suivie d'un arrêt du MTX, des régimes variés innovant ont été utilisés tel que la combinaison avec d'autres agents non stéroïdiens et le relais avec des classes moins

puissantes. Par ailleurs, le calcipotriol a été utilisé chez certains de nos patients, que se soit seul ou en association avec les dermocorticoïdes, surtout en phase d'attaque. Aucun effet secondaire n'a été rapporté avec ce traitement. L'association des dérivés de la vitamine D3 aux dermocorticoïdes a montré un bénéfice net avec moins d'effets secondaires du fait de leur effet synergique surtout la formule Bétaméthasone dipropionate plus Calcipotriol [123].

7. Tolérance du Méthotrexate :

Le tableau 21 résume la proportion des effets secondaires liés au MTX dans des séries marocaines :

	CHU Ibn Rochd (Idrissi et al)	Hôpital militaire Rabat	Hôpital Errazi Marrakech	Notre série
Toxicité hématologique	0 %	0 %	0.9 %	5%
Toxicité hépatique	2.8%	0 %	0 %	0 %
Toxicité pulmonaire	1.2 %	0 %	0 %	0 %
Toxicité rénale	0 %	0 %	0 %	0 %
Toxicité cutanée	0 %	0 %	0 %	2.5 %
Toxicité digestive	0%	18 %	1.8%	0 % (En dehors des Vsst + Nsées bénins)

Tableau 21 : Tolérance du MTX dans des séries nationales

En dehors des troubles digestifs (nausées ; diarrhées...) souvent bénins et transitoires qui ont été fréquemment retrouvés dans notre échantillon notamment au début de traitement et en l'absence probablement de la

supplémentation en folates, le MTX avait une bonne tolérance chez 92.5 % des cas de notre série. C'est un résultat presque comparable à celui retrouvé dans la série de CHU Ibn Rochd qui est de 96% [28] et celui de la série de l'hôpital Ibn Tofail qui est de 97.3% [39].

Dans notre étude, nous avons noté deux cas de toxicité hématologique. Le premier cas est une pancytopénie apparue chez un patient âgé de 72 ans, diabétique avec prise occasionnelle des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pour son arthrose. Ce patient a été traité avec une dose de 25mg/sem pour son psoriasis étendu récidivant sans supplémentation associée en acide folique. La dose cumulée était de 0,8g. L'amélioration de la numération était obtenue progressivement après l'arrêt du MTX. Le deuxième patient avait développé une thrombopénie modérée (98.460 G/L). Il s'agit d'un homme de 70 ans suivi pour une HTA traitée par les Inhibiteurs des enzymes de conversion (IEC). Ce patient présentait un psoriasis étendu avec une dose cumulée du MTX de 0,4g. Cette thrombopénie avait disparu 10 jours après l'arrêt du MTX. Ainsi, l'imputabilité du MTX dans la survenue de la toxicité hématologique dans notre échantillon est certaine et la progressivité de son installation plaide plutôt pour une origine cytotoxique, surtout que ces troubles hématologiques sont apparus sur un terrain débilité en présence de certains facteurs favorisants qui potentialisent l'action toxique du MTX. Les deux sujets étaient âgés (70 ans et 72 ans), ce qui réduit probablement la clairance de la créatinémie. Ils étaient aussi polymédicamentés, tout particulièrement les AINS qui diminuent l'élimination rénale du MTX. Tout cela sans aucune supplémentation folique associée.

Les ulcérations muqueuses et cutanées sont des effets secondaires bien connus chez les patients recevant du MTX même à faible posologie. Elles contre-indiquent complètement la poursuite du traitement. Cette toxicité a été observée chez un de nos patients. Il s'agit d'un ancien patient âgé de 58 ans ayant présenté une nouvelle poussée du psoriasis pour laquelle le MTX est réintroduit à une posologie de 25mg/sem. Il avait développé par la suite une toxicité cutanée à type d'ulcérations douloureuses d'anciennes plaques au niveau des jambes et sur la région sacrée, après la cinquième injection du MTX. Ces lésions ont guéri 10 jours après l'arrêt du traitement. Pour les éruptions rapportées dans notre observation sont de second type selon la classification de Laurent et Dahl [245]. Les ulcérations apparues sur les plaques de psoriasis peuvent être un signe précoce de toxicité du MTX. Elles peuvent être confondues avec une exacerbation du psoriasis. Dans ce cas, le médecin traitant peut parfois augmenter par erreur la posologie de MTX au lieu de la diminuer. L'âge avancé de notre patient peut être considéré comme un facteur de risque associé comme l'a démontré Pearce et Wilson [258] qui ont rapporté 17 patients avec des érosions cutanées secondaires au traitement par MTX. Les facteurs de risque fréquemment signalés chez ces patients étaient les interactions médicamenteuses notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'élévation des doses du MTX et l'âge avancé de plus de 55 ans.

En ce qui concerne la toxicité hépatique dans notre série, on n'a pas constaté la survenue d'une atteinte hépatique liée au MTX au cours des 7 ans de l'étude sachant que la dose cumulée était aux alentours d'un gramme en moyenne. Ce résultat rejoint celui des autres séries nationales à l'exception

de l'étude de CHU Ibn Rochd qui a signalé 2 cas de cytolyse (2,8%). Le MTX semble être peu hépatotoxique dans les séries nationales contrairement à plusieurs études mondiales (Tableau 7) dont la prévalence de la fibrose hépatique significative variait entre 3% et 71%. Nous expliquons cette observation par le fait que nos patients inclus dans l'étude ne présentent pas les facteurs de risque majeurs pour développer les toxicités hépatiques notamment l'alcoolisme considéré comme le principal facteur associé à la fibrose hépatique au cours du traitement par MTX. Le risque de cytolyse est accru même chez les malades qui ne consomment qu'un seul verre par jour. Le taux de progression de la fibrose chez les consommateurs excessifs d'alcool prenant du MTX est 2,5—5 fois plus élevé que chez les malades ne consommant pas d'alcool, alors que la prévalence de la fibrose hépatique chez les malades ne consommant pas d'alcool est très faible.

La toxicité pulmonaire est très rare avec les faibles doses du MTX et difficilement prévisible au cours du psoriasis contrairement aux indications rhumatologiques. Elle a été surtout connue avec de fortes doses de MTX au cours de leucémie. L'atteinte pulmonaire liée à la pathologie rhumatologique peut favoriser la toxicité du MTX sur cet organe. Les cas rapportés dans la littérature semblent être moins nombreux au cours du traitement pour psoriasis. Il est cependant difficile de conclure en l'absence d'étude prospective de grande envergure permettant de quantifier la fréquence de cet effet indésirable dans le cadre du psoriasis [240]. Dans notre série aucun de nos patients n'a présenté une toxicité pulmonaire durant la période d'étude.

La toxicité rénale du MTX peut s'expliquer par la précipitation du MTX ou de ses métabolites dans les tubules rénaux ou par une action directe toxique du MTX sur les tubules rénaux. La toxicité rénale grave liée au MTX à faible dose est rarement rapportée chez les patients atteints du psoriasis. Cependant des perturbations de la fonction rénale au cours du traitement par MTX ont été signalées dans plusieurs études, l'anomalie fréquemment trouvée est la diminution de la clairance de la créatinine [244]. Dans notre série aucun de nos patients n'a présenté une toxicité rénale durant la période d'étude

Les effets immunosuppresseurs du MTX peuvent être responsables de complications infectieuses, toutefois aucune infection liée au MTX n'a été observée chez nos patients, probablement en raison de faibles doses prescrites dans notre pratique dermatologique (25mg/sem en maximum) par rapport à celles utilisés en oncologie par exemple [246].

LIMITES ET PERSPECTIVES

Au cours de notre étude rétrospective, plusieurs difficultés ont entravé ce travail:

- ✚ La population d'étude déjà réduite, n'englobe pas tous les cas de la région notamment les patients civils qui sont souvent non adressés à l'hôpital militaire Moulay Ismail. En revanche, l'étude a été menée dans une population comprenant essentiellement des patients militaires avec un mode de vie propre à cette tranche des malades psoriasiques, et donc la population analysée peut ne pas être représentative de l'ensemble du pays.
- ✚ Le problème de recueil des données, du fait que les dossiers ne sont pas toujours complets. En outre, les scores de sévérité (PASI, DLQ, PGA...) n'étaient pas utilisés dans notre pratique à cause du nombre important des consultations dermatologiques quotidiennes effectuées au service avec très peu de médecins incriminés. En plus, 65% de nos patients n'étaient pas originaires de la région Meknès-Fès, ce qui a entravé davantage le suivi et l'évaluation au long cours.
- ✚ Plusieurs patients atteints de la forme grave du psoriasis ont été exclus vu la présence de tares et/ou des contre-indications au MTX qui nous gênait dans la prescription. On n'a pas pu colliger aussi des patients ayant le psoriasis arthropathique puisqu'ils consultent très souvent en rhumatologie.
- ✚ Le manque des publications sur les formes graves du psoriasis et la place du MTX dans le traitement, aussi bien au Maroc que partout ailleurs, a été l'une des difficultés majeures auxquelles nous avons

eu à faire face. Ceci peut être le résultat de la situation épidémiologique indéterminée au Maroc en ce qui concerne les pathologies dermatologiques et aussi l'inattention à une pathologie fréquente nécessitant une prise en charge multidisciplinaire.

✚ Les patients psoriasiques souffrent généralement, donc le fait de les convaincre de l'existence d'autres comorbidités associées au psoriasis et la nécessité de faire des bilans se heurte parfois à un refus catégorique, surtout en l'absence de symptomatologie.

✚ Les ruptures inopinées de MTX au Maroc restent parmi les principales causes d'arrêt du traitement.

Vu ces limites, nous considérons les résultats de notre travail comme étant des résultats préliminaires nécessitant d'être mieux étayés à l'avenir par de larges études prospectives comparatives et multicentriques avec un échantillonnage plus représentatif, sur une durée plus longue et surtout avec un suivi prolongé et rapproché, en se basant sur des scores d'évaluation validés et couramment utilisés et en collaboration avec les services de rhumatologie pour avoir un nombre non négligeable de patients ayant le psoriasis arthropathique. Tout cela pour bien évaluer le volume réel de l'efficacité et de la tolérance du MTX dans la prise en charge du psoriasis grave.

CONCLUSION

Au terme de cette étude, les résultats obtenus confirment que le psoriasis est une affection systémique multifactorielle dont l'atteinte cutanée est la composante visible, notamment la présence d'une importante association entre le psoriasis et le syndrome métabolique. Ceci diminue la qualité de vie des patients et complique aussi la prise en charge thérapeutique du psoriasis. Cette association doit conduire, dans l'avenir, à une mise en place de nouvelles stratégies thérapeutiques en prenant en compte le retentissement systémique du psoriasis sévère.

Le méthotrexate reste le traitement de référence du psoriasis sévère même si l'arsenal thérapeutique s'élargit de jour en jour par la découverte de nouvelles molécules, en particulier, la biothérapie. Le rapport coût/bénéfice/risque comparé aux autres thérapeutiques générales plaide actuellement en sa faveur. Le traitement par MTX a montré une grande efficacité tout particulièrement dans le psoriasis étendu, qu'on peut même prescrire en première intention. Les récurrences suivant l'arrêt du MTX restent cependant localisées sous forme de plaques traitées souvent par des moyens topiques. En plus, le MTX est généralement très bien toléré chez la plupart des patients. Les effets secondaires liés au MTX sont actuellement bien connus, bien dépistés, parfois prévenus. Ces toxicités généralement rares incitent à une surveillance rapprochée surtout en présence de facteurs de risque. L'apparition de nouvelles techniques de surveillance non invasives notamment le Fibroscan facilitera encore plus le suivi du patient. La combinaison MTX-photothérapie UVB (TL01) permet très souvent d'accroître les taux de guérison et raccourcir donc la durée du traitement.

RÉSUMÉ

Résumé

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique qui évolue par poussées. Le méthotrexate (MTX) est l'agent systémique le plus utilisé au cours du psoriasis sévère.

L'objectif de notre étude était de mettre en évidence l'efficacité et la tolérance du MTX ainsi que sa place dans l'arsenal thérapeutique du psoriasis. Ceci à travers une étude rétrospective portant sur une période de 7 ans (1er Janvier 2006– 31 Décembre 2012), au service de dermatologie à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès, colligeant 40 cas du psoriasis sévères traités par MTX. L'âge moyen des patients était de 43,4 ans (20–75 ans) avec une prédominance masculine (77,5% vs 22,5%). Le syndrome métabolique était associé au psoriasis chez 45% des cas. Les formes cliniques traitées par MTX se répartissaient comme suit : 35 cas (87,5%) de psoriasis étendu, vient ensuite le psoriasis érythrodermique avec 3 patients (7,5%). 2 cas (5%) de psoriasis pustuleux. Le premier est du psoriasis pustuleux généralisé type Zumbach, le deuxième cas est type de psoriasis pustuleux palmo–plantaire. Aucun patient n'a présenté du rhumatisme psoriasique. La dose hebdomadaire du MTX utilisée variait entre 10 mg et 25 mg, pourtant la quasi-totalité des patients (35 sur 40) était traitée avec une posologie de 25 mg par semaine. Le MTX permettait d'obtenir, en 12 semaines, une rémission complète des lésions chez 33 cas (82,5%) et une rémission partielle chez 7 cas (17,5%). Après l'arrêt du MTX, le délai médian de survenue des rechutes était de 5,19 mois (0,5–14mois), ces récurrences étaient très souvent localisées et traitées uniquement par des

moyens topiques. Les facteurs déclenchant les poussées ont été identifiés chez 67,5 % des cas, il s'agissait de la prise médicamenteuse (44,4%), les infections (33,3%), les épisodes du stress (7,4%), et les variations saisonnières (14,8%). A part les troubles digestifs (nausées ; diarrhées...) souvent bénins, transitoires fréquemment retrouvés, le MTX était généralement très bien toléré (92,5%). Les effets secondaires étaient survenus chez trois de nos patients nécessitant l'arrêt du traitement : 2 cas d'une toxicité hématologique (pancytopénie et thrombopénie), et 1 seul cas avec une toxicité cutanée (ulcérations d'anciennes plaques).

Les résultats obtenus dans notre série montrent que l'efficacité du MTX après 12 semaines est très satisfaisante avec une rémission complète observée chez 82,5 % des cas. Ce qui rejoint les résultats classiquement décrits dans la littérature. Il reste néanmoins un traitement plus ou moins suspensif à cause des rechutes suivant l'arrêt du MTX. Ces récurrences étaient traitées très souvent localement. Le MTX était bien toléré chez la plupart des patients et la survenue d'effets secondaires n'impose l'arrêt du MTX que chez 7,5 % des cas. Ces toxicités généralement rares exigent une surveillance rapprochée surtout en présence de facteurs de risque.

En conclusion, le MTX reste le traitement de référence de psoriasis sévères malgré l'apparition de nouvelles molécules en particulier la biothérapie. Le rapport coût/bénéfice/risque comparé aux autres thérapeutiques générales plaide actuellement en sa faveur.

Summary

Psoriasis is a chronic inflammatory dermatosis that evolves with flare-ups, methotrexate (MTX) is the systemic agent most widely used in severe psoriasis. The aim of our study was to highlight the efficacy and safety of MTX, and its place in the therapeutic arsenal of psoriasis, through a retrospective study of 7 years (1 January 2006 – 31 December 2012), at the Department of Dermatology at the military hospital Moulay Ismail of Meknes. It's a study of 40 cases interested severe psoriasis treated with MTX. The average age of patients was 43.4 years (20–75 years) with a male predominance (77.5% vs 22.5%). The metabolic syndrome was associated with psoriasis in 45% of cases. Clinical forms treated with MTX are as follows: 35 cases (87.5%) of extensive psoriasis, 3 patients with erythrodermic psoriasis, 2 cases of pustular psoriasis, which the first is a case of generalized pustular psoriasis of Zumbach, and the second case is the palmoplantar pustular psoriasis. No patient had psoriatic arthritis. The weekly dose used of MTX was ranged between 10 mg and 25 mg. However, the majority of patients (35 of 40) were treated with 25 mg per week. MTX allows to obtain, in 12 weeks, the complete remission of the lesions in 33 cases (82,5%) and partial remission in 7 cases (17,5%). Although, after cessation of MTX, the median time to relapse was 5.19 months (0.5–14 months), these recurrences were often localized, and only treated with topical medications. Contributing Triggers outbreaks factors were identified in 67.5% of cases, these were drugs (44.4%), infections (33.3%), episodes of stress (7.4%), and seasonal variations (14.8%). Apart from digestive disorders (nausea, diarrhea ...) frequently mildly found, MTX was

generally well tolerated (92.5%), side effects have occurred in three of our patients required discontinuation of treatment, 2 cases (12%) of hematologic toxicity (pancytopenia and thrombocytopenia) and one case with skin toxicity (ulceration of old plates).

The results obtained in our study, conformed the fact that the effectiveness of MTX after 12 weeks is very satisfactory, with complete remission observed in 82.5 % of cases, which is consistent with the results classically described in the literature. **On the other hand**, MTX remains a suspensive treatment because of relapse following discontinuation of MTX, and these recurrences were often treated locally. **Even though**, MTX was well tolerated in most patients and the occurrence of side effects doesn't require discontinuation of MTX on more than 7.5% of cases. These generally rare toxicities require close monitoring especially in the presence of risk factors.

In conclusion, MTX remains the standard treatment for severe psoriasis, despite the development of new molecules in particular biotherapy. The cost / benefit / risk ratio compared to other general therapeutic pleads currently in its favor.

ملخص

تعتبر الصدفية جلد التهابي مزمن يتطور من خلال طفرات. يعتبر المثوتركسات العامل المجموعي الأكثر استعمالاً ضد الصدفية الوخيمة . تهدف الدراسة التي قمنا بها إلى تسليط الضوء على فعالية وسلامة المثوتركسات ومكانته في الترسانة العلاجية لمرض الصدفية. وذلك من خلال دراسة استعادية على امتداد سبع سنوات (من 1 يناير 2006 إلى 31 دجنبر 2012) بقسم الأمراض الجلدية للمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس، وقد شملت العينة 40 حالة للصدفية الوخيمة تمت معالجتها بالاعتماد على المثوتركسات. أفرزت النتائج عن متوسط عمر المرضى يصل إلى 43.3 عاماً، مع وجود سيادة ذكورية (77.5% مقابل 22.5%). يمكن تقسيم الأشكال السريرية التي عولجت بالمثوتركسات كما يلي : 35 حالة (87.5%) تحمل الصدفية الشاملة، تليها الصدفية المحمرة للجلد بثلاث حالات (7.5%) ؛ ثم الصدفية البثرية بحالتين (5%) ، الأولى من نوع الصدفية البثرية المتعممة من صنف زومبوتش والثانية من نوع الصدفان راحي أحمصي، في حين لم يتم تسجيل أي حالة تخص التهاب المفصل الصدفي، الجرعة الأسبوعية المعتمدة للمثوتركسات تراوحت بين 10 ملغ و 25 ملغ، رغم أن أغلبية المرضى (35 من 40 مريض) قد تم علاجهم بالجرعة الأسبوعية 25 ملغ. بفضل المثوتركسات تمكنا من الحصول في ظرف 12 أسبوعاً على هدأة تام لدى 33 حالة (82.5%) وعلى هدأة جزئي لدى 7 حالات (17.5%). كان متوسط المدة فيما يخص عودة الانتكاسات بعد وقف المثوتركسات هو 5.19 أشهر، كانت هذه الانتكاسات في أغلب الأحيان محلية، عولجت فقط بالأدوية المرهمية. تم التعرف على العوامل المؤدية لظهور الانتكاسات عند 67.5% من مجموع الحالات ؛ ويتعلق الأمر بالأدوية (44.4%)، التعفنات (33.3%)، فترات الإجهاد (7.4%)، التغيرات المناخية (14.8%). بصرف النظر عن اضطرابات بسيطة وعابرة للجهاز الهضمي (غثيان، إسهال ...) والتي لوحظت عند كثير من الحالات، فقد تم بالخصوص تسجيل 3 حالات عرفت آثار جانبية استلزم إيقاف العلاج بالمثوتركسات. يتعلق الأمر بحالتين للسمية الدموية (قلة الكريات الشاملة، قلة الصفائح) وحالة أخرى تخص السمية الجلدية (تقرحات الصفانح القديمة). يتضح من خلال النتائج المحصلة عليها في دراستنا أن فعالية المثوتركسات تبقى مرضية جداً بعد 3 أشهر من العلاج بالحصول على هدأة تام بنسبة 82.5% ، مما يجعلها متطابقة مع المعطيات التي سبق الإشارة إليها من خلال المنشورات الطبية، لكنه في المقابل يبقى علاجاً ناجحاً بشكل مؤقت بسبب ظهور انتكاسات بعد فترة من إيقاف الميثوتركسات. هذه الانتكاسات عولجت في أغلب الأحيان بالاعتماد فقط

على أدوية مرهمية. أغلب مرضانا تحملوا هذا الدواء حيث أن نسبة الحالات التي أوقفت الميثوتركسات لا تتجاوز 7.5%. هذه السميات النادرة عموماً تتطلب مراقبة عن كثب وخصوصاً عند وجود عوامل احتمال التعرض للخطر. في الختام يبقى الميثوتركسات العلاج المرجعي للصدفية الوخيمة ، بالرغم من ظهور جزيئات جديدة خاصة العلاج الإحيائي، وذلك بالنظر لنسبة " التكلفة / المنفعة / المخاطر " لمجموع العلاجات الموجهة ضد هذا للمرض والتي تصب في صالح الميثوتركسات ■

BIBLIOGRAPHIE

- [1] – **Asawanonda P, Anderson R, Chang Y, Taylor CR.**
308nm excimer laser for the traitement of psoriasis: a dose response study, Arch Dermatol 2000;136 619–624.
- [2]– **Stege H, Berneburg M, Ruzicka T, Krutmann J.**
cream PUVA photochemotherapy Hautarzt 1987;48,89–93.
- [3]–**Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, Lebwohl M, Koo JY, Elmets CA, Korman NJ, Beutner KR, Bhushan R.**
Guidelines of care for the management of psoriasis with biologics. JAAD 2008, 58 (5): 826–850.
- [4]– **Kurd SK, Gelfand JM.**
The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003–2004. J Am Acad Dermatol. 2009; 60(2):218–24.
- [5]– **Guilhou JJ.**
Psoriasis : diagnostic, étiopathogénie. EMC, 98–190–A–10, 2000, 17 p.
- [6]– **Roth P, Grosshans E, Bergoend H.**
Psoriasis : évolution et complications mortelles. Ann Dermatol Venereol 1991 ; 118 : 97–105.
- [7]– **Greaves M, Weinstein G.**
Treatment of psoriasis. N Engl J Med 1995 ; 332 : 581–8.
- [8]– **Mazer JM.**
Ciclosporine et psoriasis grave. Ann Dermatol Venereol 1996 ; 123 : 280–4.
- [9]– **Mrowietz U, Färber L, Henneicke–von Zepelin HH, Bachmann H, Welzel D, Christophers E.**
Long-term maintenance therapy with cyclosporine and post treatment survey in severe psoriasis. Results of a multicenter study. J Am Acad Dermatol 1995 ; 33 : 470–5.
- [10] – **Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB.**

Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005;112:3066–3072.

[11] – **Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB.**

Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006; 296:1735–1741.

[12] – **Bens G, Maccari F, Estève E.**

Psoriasis: a systemic disease. *Presse Med.* 2012,41(4):338–48.

[13] – **Bournerias I.**

Méthotrexate et psoriasis Pharmacologie et prise en charge thérapeutique. *Ann Dermatol Vénéréol* 1994;121:69–74.

[14] – **Grubner R.**

Effective aminopterin on epithelial tissues. *Arch Dermatol Syphilol.* 1951;64:688–699.

[15] – **Edmudson WF. Guy WB.**

Treatment of psoriasis with folic acid antagonist. *Arch Dermatol.* 1958;78:200.

[16] – **VanScott EJ. Auerbach R, Weinstein GD.**

Parenteral methotrexate in psoriasis. *Arch Dermatol.*1964;89:555–556.

[17] – **Rees RB, Bennett JH, Maibach WI, et al.**

Methotrexate for psoriasis. *Arch Dermatol.* 1967;95:2–11.

[18] – **Icen M, Crowson CS, McEvoy MT,**

Trends in incidence of adulte onset psoriasis over 3 decades: a population based study *J Am Acad Dermatol.* 2009 Mar;60(3):394– 401.

[19] – **Bowcock A M, Barker J N.**

Genetics of psoriasis: The potential impact on new therapies. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:S51–6.

[20] – **Johann E, James T.**

Psoriasis: epidemiology. *Clinics in Dermatology* 2007; 25(6):535–546.

[21] – Stern RS, Nijsten T, Feldman SR.

psoriasis is common ,carries a substantial burden even when not extensive and is associated with widespread treatment dissatisfaction, J Investig Dermatol Symp Proc. 2004; 9(2):136–9.

[22] – Dereure O, Guilhou JJ.

Epidémiologie et génétique du psoriasis. Ann Dermatol Venereol 2003 ;130:829–36.

[23] – Kawada A, Tezuka T, Nakamizo Y, Kimura H, Nakagawa H, Ohkido M, Ozawa A, Ohkawara A, Kobayashi H, Harada S, Igarashi A.

A survey of psoriasis patients in Japan from 1982 to 2001.J Dermatol Sci. 2003 Feb; 31(1):59–64.

[24] – Yui Yip S.

The prevalence of psoriasis in the mongoloid race,J Am Acad Dermatology, 1984, 10: 965–968.

[25] – Lomhalt G ,

Pso:prevalence spontaneous cause and genetics Copenhagen GEC,1963.

[26] – Faber EM ,Nall ML Natural history of psoriasis in 5600 patient dermatologica 1974,148 :1–18.

[27] – B. Bennani, M.O. idrissi, K. Senouci, M. Sbai, B. Hassam.

Le psoriasis pustuleux étude rétrospective sur dix ans (1993–2002). Ann dermatol venereol2003;130:2s53–2s167.

[28] – Skali SS, Jamali MJ, Benchikhi HB, Lakhdar HL.

Psoriasis et méthotrexate : 77 cas. Ann Dermatol Venereol 2005;132:9S71–9S279.

[29] – www.fmp-usmba.ma.ac.

[30] – Sekkat A.

situation et prévalence du psoriasis au Maroc .Ann Dermatol Venerol ; 2012 ;139 :3–4.

[31] – Lomholt G.

Psoriasis: Prevalence, spontaneous course, and genetics: a census study on the prevalence of skin diseases on Faroe Islands. GEC Gad, Copenhagen, 1963.

[32] – Farber EM, Nall ML, Watson W.

Natural history of psoriasis in 61 twin pairs. ArchDermatol 109: 207–211, 1974.

[33] – Farber EM, Nall ML.

The natural history of psoriasis in 5,600 patients. Dermatologica 148: 1–18, 1974.

[34] – Melski JW, Stern RS.

The separation of susceptibility to psoriasis from age at onset. J Invest Dermatol 77: 474–477, 1981

[35] – L. Dubertret.

Service de Dermatologie, Hôpital Saint Louis, Paris, France. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie Vol 132, N° HS3 – décembre 2005 pp. 9113-Doi:AD-10-2005-132-HS3-0151-9638-101019-200515764
thérapeutique : P51 – P96.

[36] – M. Idrissi Oudghiri, B. Bennani, M. Sbai, F.Z. belgnaoui, N. Akalal, B. Bensedik, K. Senouci, B. Hassam.

Les psoriasis graves : étude rétrospective de 57 cas. Ann Dermatol Venereol 2003;130:2S53–2S167

[37] – Z. Alioua, H. Lamsyah, O. Boudi, M. El haouri, N. Baba, M. Ghfi], O. Sedrati.

Traitement du psoriasis par méthotrexate (26 cas). Annales de dermatologie et de vénéréologie vol 130, n° sup 4 – avril 2003 p. 53.

[38] – alal O, Houass S, Laissaoui K, Hocar O, Charioui S, Amal S.

Formes graves de psoriasis: 160 cas. Ann Dermatol Venereol 2005; 132: 126–28.

[39] –F.E. Ouahidi, O. Hocar, N. Akhdari, S. Amal

Formes graves du psoriasis : étude rétrospective de 42 cas Annales de Dermatologie et de Vénérologie Volume 140, numéro S1 page 83 (avril 2013) Doi : 10.1016/j.annder.2013.01.138

[40] – www.fmp-usmba.ma.ac.

[41] – K. Zinlabidine ,O.Mikou, FZ.Mernissi

Le psoriasis: a propos de 160 cas FP132117th EADV Paris.

[42] – Fry L.

Psoriasis. Br J Dermatol 1988;119:445–61.

[43] – Farber EM, Nall L.

Epidemiology: natural history and genetics. In:Roenigk Jr HH, Maibach HI, editors. Psoriasis. New York: Dekker;1998. p. 107–57.

[44] – Akira Kawade,Tadashi Tezuka

Survey of psoriasis patients in Japan from 1982–2001 journal of dermatological science(2003) 31–59–64.

[45] – Nevitt GJ, Hutchinson PE.

Psoriasis in the community: prevalence, severity and patients' beliefs and attitudes towards the disease. Br J Dermatol 1996;135:533–7.

[46] – Tiilikainen A, Lassus A, Karvonen J, Vartiainen P, Julin M.

Psoriasis and HLA-Cw6.Br J Dermatol 1980;102: 179–184.

[47] – Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, Jones AB, Camp RD, Frodsham A.

Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. Hum Mol Genet 1997; 6: 813–820.

[48] – Burden AD, Javed S, Bailey M, Hodgins M, Connor M, Tillman D.
Genetics of psoriasis: paternal inheritance and a locus on chromosome 6p. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 958–960.

[49] – Nair RP, Henseler T, Jenisch S, Stuart P, Bichakjian CK,
Evidence for two psoriasis susceptibility loci (HLA and 17q) and two novel candidate regions (16q and 20p) by genome-wide scan. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1349–1356.

[50] – Nall ML, Watson W.
L’histoire naturelle du psoriasis. *Arch Dermatol* 1974;109: 207–211.

[51] – Cribier B, Richard lallemend M.A .
Prise en charge du psoriasis au Maghreb. *Organe de la société française de dermatologie et de l’association des dermatologues francophones .Ann dermatol venerol* 2012; 139 :1–41.

[52] – BEN SLAMA. C,
Prévention du syndrome métabolique par les moyens hygiéno-diététiques, Institut National de Nutrition. Tunis – Tunisie (http://www.institutdenutrition.rns.tn/web_nutrition/images/prevent.pdf consulté le 09/05/2011)

[53] – Alberti KG, Zimmet P, Shaw J,
The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet*; 366:1059–62. 2005.

[54] – Langan SM, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Kimmel SE, Mehta NN, Margolis DJ, Gelfand JM.
Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol.*2012;132(3):556–62.

[55] – Mayo Foundation for Medical Education and Research.

[56] – Hercogová J, Ricceri F, Tripo L, Lotti T, Prignano F,
Le psoriasis et l’indice de masse corporelle, *Dermatol Ther* 2010 ; 23 : 152–154.

[57] – Lindegard B.

Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatologica* 1986; 172: 298–304.

[58] – Hossler EW, Maroon MS, Mowad CM.

Gastric bypass surgery improves psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65(1): 198–200.

[59] – Setty AR, Curhan G, Choi HK.

Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1670–5.

[60] – Cohen AD, Gilutz H, Henkin Y et al.

Psoriasis and the metabolic syndrome. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 506–509.

[61] – Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, Papenfuss J, Hansen CB, Callis KP, et al.

Impact of obesity and smoking on psoriasis, presentation and management. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1527–34.

[62] – Mallbris L, Granath F, Hamsten A, Stahle M.

Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 614–621.

[63] – Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM.

Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006, 55: 829–835.

[64] – Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I et al.

Dyslipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2001; 303: 33–39.

[65] – Das U.

Is angiotensin-II an endogenous pro-inflammatory molecule? *Med Sci Monit* 2005; 11: RA155–RA162.

[66] – Grundy S.M, Cleeman J.I, Daniels S.R, Donato K.A, Eckel R.H, Franklin B.A et al.

Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive Summary. *Circulation* 2005; 112 : e285–e290.

[67] – Cohen AD, Weitzman D, Dreiherr J.

Le psoriasis et l'hypertension artérielle: une étude cas-témoins. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 23–26.

[68] – Ena P, Madeddu P, Glorioso N, Cerimele D, Rappelli A.

High prevalence of cardiovascular diseases and enhanced activity of the renin-angiotensin system in psoriatic patients. *Acta Cardiol* 1985; 40: 199–205.

[69] – Armesto S, Coto-Segura P, Osuna CG, Cambor PM, Santos-Juanes J.

Psoriasis and hypertension: a case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26(6): 785–8.

[70] – Armstrong AW, Lin SW, Chambers CJ, Sockolov ME, Chin DL.

Psoriasis et la gravité de l'hypertension: résultats d'une étude cas-témoins, *PLoS One* 2011 ;6 : e18227.

[71] – Prey S, Paul C, Bronsard V, Puzenat E, Gourraud PA, Aractingi S et al.

Facteurs de risque cardiovasculaires chez les patients atteints de psoriasis en plaque: une revue systématique des études épidémiologiques , *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24 (2): 23 30 .

[72] – Das U.

Is angiotensin-II an endogeneous pro-inflammatory molecule? *Med Sci Monit* 2005; 11: RA155–RA162.

[73] – Langan SM, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Kimmell SE, Mehta NN, Margolis DJ, Gelfand JM.

Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol*.2012;132(3):556–62.

[74] – Preece JF.

Raised blood pressure and psoriasis. *J R Coll Gen Pract* 1977; 27: 713–5.

[75] – Sakai R, Matsui S, Fukushima M, Yasuda H, Miyauchi H, Miyachi Y.
Prognostic factor analysis for plaque psoriasis. *Dermatology*. 2005; 211(2):103–6.

[76] – Boehncke S, Salgo R, Garbaraviciene J, Beschmann H, Hardt K, Diehl S et al.

Effective continuous systemic therapy of severe plaque-type psoriasis is accompanied by amelioration of biomarkers of cardiovascular risk: results of a prospective longitudinal observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:1187–93.

[77] – Ameen M.

Genetic basis of psoriasis vulgaris and its pharmaco-genetic potential. *Pharmacogenomics* 2003;4:297–308.

[78] – Wu JJ.

The effect of tumor necrosis factor-alpha inhibitors on the risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. Poster No. 400, 69th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, New Orleans; 2011.

[79] – Abuabara K, Lee H, Kimball AB.

The effect of systemic psoriasis therapies on the incidence of myocardial infarction: a cohort study. *Br J Dermatol* 2011;165:1066–73.

[80] – Psoriasis: De la clinique à la thérapeutique. Hugues Roger Jean François Nicolas. Jean Thivolet.

[81] – Augey F, Renaudier P, Nicolas JF.

Generalized pustular psoriasis (von Zumbusch): a French epidemiological survey. *Eur J Dermatol* 2006;16:669–73.

[82] – Merzoug L, Skali S, Benchikhi Kh.

Profil épidémiologique du psoriasis pustuleux : étude rétrospective sur 16 ans. *Ann Dermatol Venereol* 2007;134:1S30–1S62.

[83] – Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler DA, et al.

British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol* 2009;161:987–1019.

[84] – Colina M, Govoni M, Orzincolo C, Trotta F.

Clinical and radiologic evolution of synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome: a single center study of a cohort of 71 subjects. *Arthritis Rheum* 2009;61:813–21.

[85] – Rosenberg BE, Strober BE.

Acrodermatitis continua. *Dermatol Online J* 2004;10:9.

[86] – Baker H, Ryan TJ.

Generalized pustular psoriasis: a clinical and epidemiological study of 104 cases. *Br J Dermatol* 1968;80:771–93.

[87] – Griffiths CE, Christophers E, Barker JN, Chalmers RJ, Chimenti S, Krueger GG, et al.

A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *Br J Dermatol* 2007;156:258–62.

[88] – Marrakchi S, Guigue P, Renshaw B, Puel A, Pei XY, Fraitag S, et al.
Interleukin-36 receptor antagonist deficiency causes generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med* 2011;365:620–8.

[89] – Umezawa Y, Ozawa A, Kawasima T, Shimizu H, Terui T, Tagami H, et al.

Therapeutic guidelines for the treatment of generalized pustular psoriasis (GPP) based on a proposed classification of disease activity. *Arch Dermatol Res* 2003;295:S43–S54.

[90] – Viguier M, Richette P, Bachelez H, Wendling D, Aubin F.

Paradoxical adverse effects of anti-TNF-alpha treatment: onset or exacerbation of cutaneous disorders. *Expert Rev Clin Immunol* 2009;5:421–31.

[91] – Guillot B, Guilhou JJ.

Le psoriasis et son traitement. Rev Rhum 2002 ; 69 : 615–23.

[92] – Marya Cassandra, Eugene Conte, Barbara Cortez.

Childhood Pustular Psoriasis Elicited by the Streptococcal Antigen: A Case Report and Review of the Literature. Pediatric Dermatology Vol. 20 No. 6 506–510, 2003.

[93] – Hasan T, Jansen CT.

Erythroderma: a follow-up of fifty cases. J Am Acad Dermatol 1983; 8: 836–840.

[94] – Khaled A, Sellami A, Fazaa B, Kharfi M, Zeglaoui F, Kammoun MR.

Acquired erythroderma in adults: a clinical and prognostic study. J Eur Acad Dermatol Venerol 2010; 24: 781–88.

[95] – Bachot N.

Erythrodermie: Encycl Med Chir (paris), Dermatologie, 98–160 A 10, 2002.

[96] – <http://www.latunisiemedicale.com>.

[97] –Goeckerman WH, O'Leary PA.

Erythroderma psoriaticum: a review of twenty-two cases. JAMA 1932; 99: 2102–105.

[98] – Boyd AS, Menter A.

Erythrodermic psoriasis: precipitating factors, course, and prognosis in 50 patients. J Am Acad Dermatol 1989; 21:985–91.

[99] – Zip C, Murray S, Walsh NMG.

The specificity of histopathology in erythroderma. J Cutan Pathol 1993; 20: 393–398.

[100] – Walsh NMG, Prokopetz R, Tron VA, et al.

Histopathology in erythroderma: review of a series of cases by multiple observers. J Cutan Pathol 1994; 21: 419–423.

[101] – Prakash BV, Sirisha NL, Satyanarayana VV, Sridevi L, Ramachandra BV.
Aetiopathological and clinical study of erythroderma. J Indian Med Assoc. 2009; 107: 100, 102–103.

[102] – Zip C, Murray S, Walsh NMG.

The specificity of histopathology in erythroderma. J Cutan Pathol 1993; 20: 393–398.

[103] – Rosenbach M, Hsu S, Korman NJ.et al.

Treatment of erythrodermic psoriasis: From the medical board of the National Psoriasis Foundation. J Am Acad Dermatol 2010; 62: 655–62.

[104] – Qureshi AA, Husni ME, Mody E.

Psoriatic Arthritis and Psoriasis. Need for a Multidisciplinary Approach. Semin Cutan Med Surg 2005; 24: 46–51.

[105] – P. Claudepierre, M. Bagot.

Rhumatisme psoriasique. Annales de dermatologie (2008) 135, supplément 4, S263–S268.

[106] – Zachariae H.

Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy. Am J Clin Dermatol 2003;4:441–7.

[107] – Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, LeBihan E et al.

Prevalence of spondylarthropathies in France – 2001. Ann. Rheum. Dis. Apr 7 2005 [Epub ahead of print].

[108] – Elkayam O, Ophir J, Yaron M, Caspi D.

Psoriatic arthritis : interrelationships between skin and joint manifestations related to onset, course and distribution. Clin Rheumatol 2000 ; 19 : 301–5.

[109] – Fournié B, Grogner L, Arnaud C, Zabraniecki L, Lascaux– Lefebvre V, Marc, et al.

Proposition de critères de classification du rhumatisme psoriasique. Étude préliminaire de 260 patients. Rev Rhum [Ed Fr] 1999 ; 66 : 513–24.

[110] – Leczinsky CG.

The incidence of arthropathy in a ten years series of psoriasis cases. Acta Derm Venereol (Stockolm) 1948 ; 28 : 483–7.

[111] –Fournié B.

Le territoire enthésique et le syndrome d’hyperostoseostéite– périostite (HOP). Une approche nosologique radioclinique des spondylarthropathies inflammatoires. Rev Rhum [Ed Fr] 1993 ; 60 : 485–8.

[112] –MollJMH,Wright V.

Psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum 1973 ; 3 : 55 78.

[113] –Galdman DD.

Natural history of psoriatic arthritis. Baillère’s Clin Rheumatol 1994; 8: 379–94.

[114] –CohenMR,Reda DJ,CleggDO.

Baseline relationships between psoriasis and psoriatic arthritis. Analysis of 221 patients with active psoriatic arthritis. J Rheumatol 1999 ; 26 : 1752–6.

[115] – Gorter S, Van der Heijde DMFM, Van der Linden S, Houben H, Rethans JJ, Scherpbier AJJA, et al.

Psoriatic arthritis : performance of rheumatologists in daily practice. Ann Rheum Dis 2002 ; 61 : 219–24.

[116] – Koó É, Naguy Z, SestákM, Yjfalussy I, Merétey K, Böhm U, et al.
Subsets in psoriatic arthritis formed by cluster analysis. Clin Rheumatol 2001 ; 20 : 36–43.

[117] –Sokoll KB, Helliwell PS.

Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. J Rheumatol 2001 ; 28 : 1842–6.

[118] –Husted JA, Galdman DD, Farewell VT, Cook RJ.

Healthrelated quality of life in patients with psoriatic arthritis : a comparaisn with patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res 2001 ; 45 : 151–8.

[119] – Sheeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O’Fallou M, Gabriel SE.

The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted county, Minesota USA, 1982–91. *J Rheumatol* 2000 ; 27 : 1247–50.

[120] – Queille–Roussel C, Paul C, Duteil L, et al.

The new topical ascomycin derivative SCZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. *Br J Dermatol* 2001; 144: 507–13.

[121] – Reitamo S, Rissanen J, Remitz A, et al.

Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: results of a single-center randomized trial. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 396–98.

[122] – Katz HI, Prawer SE, Medansky RS, et al.

Intermittent corticosteroid maintenance treatment of psoriasis: a double-blind multicenter trial of augmented betamethasone dipropionate ointment in a pulse dose treatment regimen. *Dermatologica* 1991; 183: 269–74.

[123] – Kragballe K.

Calcipotriol for psoriasis. *Lancet* 1991; 337: 1229–30.

[124] – Ramsay CA, Berth–Jones J, Brundin G, et al.

Long-term use of topical calcipotriol in chronic plaque psoriasis. *Dermatology* 1994; 189: 260–64.

[125] – Miyachi Y, Ohkawara A, Ohkido M, et al.

Long-term safety and efficacy of highconcentration (20 microg/g) tacalcitol ointment in psoriasis vulgaris. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 463–68

[126] – Tzung TY, Wu JC, Hsu NJ, Chen YH, Ger LP.

Comparison of tazarotene 0·1% gel plus Petrolatum once daily versus calcipotriol 0·005% ointment twice daily in the treatment of plaque psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 236–39.

[127] – D Pathirana, AD Ormerod, P Saiag, C Smith et al European S3 Guidelines on the systemique treatment of psoriasis vulgaris october 2009, volume 23, supplement 2 JEADV

[128] – Louis Dubertret.

Le psoriasis de la clinique au traitement éditions MED'COM 2004

[129] – 121) Traying S, Gordon KB, Poulin Yet al .

Long term safety and efficacy of 50mg of Etanercept twice weekly in patients with psoriasis. Arch Dermatol 2007;143;719–726

[130] – Wendy Myers, MD Linda Christiansen et al

treatment of palmoplantar psoriasis with intramuscular alfacept J Am Acad Dermatol August 2005.

[131] – <http://www.assurancemaladie.ma>

[132] – Sigmundsdottir H, Johnston A, Gudjonsson JE, Bjarnason B, Valdimarsson H.

Methotrexate markedly reduces the expression of vascular E-selectin, cutaneous lymphocyte-associated antigen and the numbers of mononuclear leucocytes in psoriatic skin. Exp Dermatol 2004; 13:426–434. PMID : 15217363.

[133] – Jeffes EW 3rd, McCullough JL, Pittelkow MR, et al.

Methotrexate therapy of psoriasis: differential sensitivity of proliferating lymphoid and epithelial cells to the cytotoxic and growth-inhibitory effects of methotrexate J Invest Dermatol 1995; 104:183 188. PMID: 7829873

[134] – Baker BS, Swain AF, Griffiths CE, Leonard JN, Fry L, Valdimarsson H.

Epidermal T lymphocytes and dendritic cells in chronic plaque psoriasis: the effects of PUVA treatment. Clin Exp Immunol 1985; 61:526– 534. PMID: 3878241

[135] – Magari K, Miyata S, Nishigaki F, Ohkubo Y, Mutoh S, Goto T.

Differential effects of FK506 and methotrexate on inflammatory cytokine levels in rat adjuvant-induced arthritis. J Rheumatol 2003; 30:2193–2200. PMID: 14528517

[136] – Gerards AH , de Lathouder S, de Groot ER , Dijkmans BA, Aarden LA .

Inhibition of cytokine production by methotrexate. Studies in healthy

volunteers and patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42:1189–1196. PMID: 12777636

[137] – Partsch G, Steiner G, Leeb BF, Dunky A, Broll H, Smolen JS.

Highly increased levels of tumor necrosis factor- α and other proinflammatory cytokines in psoriatic arthritis synovial fluid. *J Rheumatol* 1997; 24:518–523. PMID: 9058659

[138] – Schwartz PM, Barnett SK, Atilasoy ES, Milstone LM.

Methotrexate induces differentiation of human keratinocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89:594– 598. PMID: 1731329

[139] – Heenen M, Laporte M, Noel JC , de Graef C.

Methotrexate induces apoptotic cell death in human keratinocytes. *Arch Dermatol Res* 1998; 290:240–245. PMID: 9681674

[140] – Hirata S, Matsubara T, Saura R, Tateishi H, Hirohata K.

Inhibition of in vitro vascular endothelial cell proliferation and in vivo neovascularization by lowdose methotrexate. *Arthritis Rheum* 1989; 32:1065– 1073. PMID: 2476134.

[141] – Schwartz PM, Barnett SK, Atilasoy ES, Milstone LM .

Methotrexate induces differentiation of human keratinocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89:594–598. PMID: 1731329

[142] – Pol A, Bergers M, Schalkwijk J.

Comparison of antiproliferative effects of experimental and established antipsoriatic drugs on human keratinocytes, using a simple 96–well–plate assay. *In Vitro Cell Dev Biol* 2003; 39:36–42. PMID: 12892525

[143] – Yazıcı AC , Tursen U, Apa DD, et al.

The changes in expression of ICAM –3, Ki–67, PCNA, and CD31 in psoriatic lesions before and after methotrexate treatment. *Arch Dermatol Res* 2005; 297:249–255. PMID: 16215763

[144] – Morhenn VB, Orenberg EK, Kaplan J, Pfenndt E, Terrell C, Engleman.

Inhibition of a Langerhanscellmediated immune response by treatment modalities useful in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1983; 81:23– 27. PMID: 6863976

[145] – Liu HN, Wong CK.

In vitro immunosuppressive effects of methotrexate and azathioprine on Langerhans cells. Arch Dermatol Res 1997; 289:94–97. PMID: 9049043

[146] – B. Lebrun–Vignes, H. Bachelez, O. Chosidow.

Le methotrexate en dermatologie : pharmacologie, indications, utilisation et precautions d'emploi. Rev Med Interne 1999 ; 20 Suppl 3 : 384–92.

[147] – 50 da Costa M, Iqbal MP.

The transport and accumulation of methotrexate in human erythrocytes. Cancer 1981; 48(11):2427–32.

[148] – Steele WH, Lawrence JR, Stuart JF, McNeill CA.

The protein binding of methotrexate by the serum of normal subjects. Eur J Clin Pharmacol 1979; 15(5):363–6

[149] – www.Pfizer.ca.

[150] – Webber S, Bartlett CA, Boritzki TJ, Hillard JA, Howland EF, Johnston AL, et al.

AG337, a novel lipophilic thymidylate synthase inhibitor: in vitro and in vivo preclinical studies. Cancer Chemother Pharmacol 1996; 37(6):509–17.

[151] – Pronzato P, Vaira F, Vigani A, Losardo P, Bertelli G.

Biochemical modulation of 5–fluorouracil with methotrexate in advanced colorectal cancer patients pretreated with adjuvant 5–fluorouracil and leucovorin. Anticancer Res 1995; 15(6B):2679–82.

[152] – Liegler DG, Henderson ES, Hahn MA, Oliverio VT.

The effect of organic acids on renal clearance of methotrexate in man. Clin Pharmacol Ther 1969; 10(6):849–57.

[153] – Creaven PJ, Hansen HH, Alford DA, Allen LM.

Methotrexate in liver and bile after intravenous dosage in man. Br J Cancer 1973; 28(6):589–91.

[154] – Vidal 1999. Paris: Editions du Vidal; 1999.

[155] – Hunter GA. Turner AN.

Methotrexate in the treatment of psoriasis: a controlled clinical trial. *Australas J Dermatol* 1963 ; 7 : 91–2.

[156] – Knowles WR. Chernosky ME.

Pityriasis rubra pilaris : prolonged treatment with methotrexate. *Arch Dermatol* 1970; 12: 63–72.

[157] – Dicken CH.

Treatment of classic pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31 : 997–9.

[158] – Santoso–Pharm IC. Shelley ED. Shelley WB.

Aggressive giant k ratoacanthome of the face treated with intramuscular methotrexate and triamcinolone acetonide. *Cutis* 1997; 59: 329–32.

[159] – Zackheim HS. Kashani–Sabet M. Hwang ST.

Low–dose methotrexate to treat erythrodermic cutaneous T–cell lymphoma: results in twenty patients. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 626–31.

[160] – Vonderheid EC. Saijadian A. Kadin ME.

Methotrexate is effective therapy for lymphomatoid papulosis. and other primary cutaneous CD30–positive lymphoproliferative disorders. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 470–81.

[161] – Paul MA. Hyg MS. Iorizzo JL. Fleischer AB. White WL.

Low–dose methotrexate treatment in elderly patients with bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31 : 620–5.

[162] – Bloom EJ et al.

Delayed clearance (CL) of Methotrexate (MTX) associated with antibiotics and anti–inflammatory agents. Abstract, *Clin Res.* 1986; 34, No. 2:560A.

[163] – Hahn M, Schulz T.

Health economic aspects of psoriasis therapy. Is inpatient topical treatment of plaque–type psoriasis in this age of biologics still appropriate from both medical and economic viewpoints? *Hautarzt* 2005;56:576–80.

[164] – **Bangert CA, Costner MI.**

Methotrexate in dermatology. *Dermatol Ther* 2007;20:216–28

[165] – <http://www.therapeutique-dermatologique.org>

[166] – **Collin B, Srinathan SK, Finch TM.**

Methotrexate: prescribing and monitoring practices among the consultant membership of the British Association of Dermatologists. *Br J Dermatol* 2008;158:793–800.

[167] – **Scores cliniques d'évaluation de sévérité du psoriasis. Ann Dermatol Venereol.** 2007;134:1004–14.

[168] – **Finlay AY, Khan GK.**

Dermatology Index of Disease Severity (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994;3:210–6.

[169] – **Strober BE, Menon K.**

Folate supplementation during methotrexate therapy for patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2005 Oct;53(4):652–9.

[170] – **Hornung N, Ellingsen T, Stengaard-Pedersen K, et al.**

Folate, homocysteine, and cobalamin status in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate, and the effect of low dose folic acid supplement. *J Rheumatol* 2004 Dec;31(12):2374–81.

[171] – **Salim A, Tan E, Ilchyshyn A, et al.**

Folic acid supplementation during treatment of psoriasis with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2006 Jun;154(6):1169–74.

[172] – **Kirby B, Lyon CC, Griffiths CE, et al.**

The use of folic acid supplementation in psoriasis patients receiving methotrexate: a survey in the United Kingdom. *Clin Exp Dermatol* 2000 Jun;25(4):265–8.

[173] – Boffa MJ, Chalmers RJ.

Methotrexate for psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 1996 Nov;21(6):399–408.

[174] – Kumar B, Saraswat A, Kaur I.

Short-term methotrexate therapy in psoriasis: a study of 197 patients. *Int J Dermatol* 2002; 41: 444–8.

[175] – Van Dooren–Greebe RJ, Kuijpers AL, Termorshuizen F, van de Kerkhof PC.

Interruption of long-term methotrexate treatment in psoriasis. Evaluation of clinical course and laboratory parameters after discontinuation and reintroduction of weekly oral methotrexate. *Acta Derm Venereol* 1995; 75:

[176] – S. Dogra, R. Mahajan.

Systemic methotrexate therapy for psoriasis: past, present and future. *Clinical and Experimental Dermatology*.

[177] – Philip Mease, M.D.

Methotrexate in Psoriatic Arthritis . *Bulletin of the Hospital for Joint Diseases* 2013;71(Suppl 1):S41–5

[178] – Willkens RF, Williams HJ, Ward JR, et al.

Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 1984 Apr;27(4):376–81.

[179] – Ceponis A, Kavanaugh A.

Use of methotrexate in patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010 Sep–Oct;28(5 Suppl 61):S132–7

[180] – Montaudie H, Sbidian E, Paul C et al.

Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: S12–18.

[181] – Fairris GM, Dewhurst AG, White JE, Campbell MJ.

Methotrexate dosage in patients aged over 50 with psoriasis. *BMJ* 1989;298:801–2.

[182] – Baker H.

Some hazards of methotrexate treatment of psoriasis. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1970;56:111–6.

[183] – Van Dooren–Greebe RJ, Kuijpers AL, Mulder J, De Boo T, Van de Kerkhof PC.

Methotrexate revisited: effects of long–term treatment in psoriasis. *Br J Dermatol* 1994;130:204–10.

[184] – Van Dooren–Greebe RJ, Kuijpers AL, Termoshuizen F, van de Kerkhof PC.

Interruption of long–term methotrexate treatment in psoriasis: evaluation of clinical course and laboratory parameters after discontinuation and reintroduction of weekly oral methotrexate. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1995;75:393–6.

[185] – Guilhou JJ.

Psoriasis : diagnostic, étiopathogénie. EMC, 98–190–A–10, 2000, 17 p.

[186] – Nicolas JF, Morel P, Revillard JP, Thivolet J.

Immuno–intervention dans le psoriasis. Conséquences pathogéniques. *Ann Dermatol Venereol* 1993 ; 120 : 246–7.

[187] – M. Idrissi Oudghiri, B. Bennani, M. Sbai, F.Z. belgnaoui, N. Akalal, B. Bensedik, K. Senouci, B. Hassam.

Les psoriasis graves : étude rétrospective de 57 cas. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:2S53–2S167

[188] – H. Lapeyre, M– F. Hellot, P. Joly.

Motifs d’hospitalisation des malades atteints de psoriasis. *Ann dermatol venereol* 2007;134:433–6.

[189] – Korstanje MJ, van Breda Vriesman CJP, van de Staak WJBM.

Cyclosporine and methotrexate: a dangerous combination. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:320–1.

- [190] – **Aydin F, Canturk T, Senturk N, Turanli AY.**
Methotrexate and ciclosporin combination for the treatment of severe psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2006.
- [191] – **Fraser AD, van Kuijk AW, Westhovens R et al.**
A randomised, double blind, placebo controlled multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 859–64.
- [192] – **Lebwohl M, Ellis C, Gottlieb A, Koo J, Krueger G, Linden K, et al.**
Cyclosporine consensus conference: with emphasis on the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:464–75.
- [193] – **Paul BS, Momtaz K, Stern RS et al.**
Combined methotrexate–ultraviolet B therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7: 758–62.
- [194] – **Mahajan R, Kaur I, Kanwar AJ.**
Methotrexate plus narrowband UVB phototherapy versus narrowband UVB phototherapy in treatment of moderate to severe psoriasis – a randomized placebo controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 62, 895–900.
- [195] – **Shehzad T, Dar NR, Zakria M.**
Efficacy of concomitant use of PUVA and methotrexate in disease clearance time in plaque type psoriasis. *J Pak Med Assoc* 2004; 54: 453–5.
- [196] – **Lowenthal KE, Horn PJ, Kalb RE.**
Concurrent use of methotrexate and acitretin revisited. *J Dermatolog Treat* 2008; 19: 22–6.
- [197] – **Gottlieb AB, Langley RG, Strober BE et al.**
A randomized, double–blind, placebo–controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2012; 167: 649–57.
- [198] – **Yamauchi PS, Lowe NJ.**
Etanercept therapy allows the tapering of methotrexate and sustained clinical responses in patients with moderate to severe psoriasis. *Int J Dermatol* 2008; 47: 202–4.
- [199] – **Mease PJ, Gladman DD, Keystone EC;**

Alefacept in PsA Study Group. Alefacept in combination with methotrexate for the treatment of psoriatic arthritis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1638-45.

[200] – Oh CJ, Das KM, Gottlieb AB.

Treatment with anti-tumor necrosis factor α (TNF- α) monoclonal antibody dramatically decreases the clinical activity of psoriasis lesions. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:829-30.

[201] – Hyedendael VM, Spuls PI, Opmeer BC et al.

Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349: 658-65.

[202] – Flytstrom I, Stenberg B, Svensson A, Bergbrant IM.

Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008; 158: 116-21.

[203] – Karn D.

Department of Dermatology and Venereology, Dhulikhel Hospital , KUTH, Dhulikhel, Kavre..

[204] – Barker J,Hoffman M, Wozel G, Ortonne JP, Zhzng H, Van Hoogstraten H, et al.

Efficacy and safety of ixiflimab versus methotrexate in patients with moderate to severe plaque psoriasis : results of open -label ,active-controlled, randomized trial (REST ORE 1). *Br J Dermatol* 2011 Sep 12.

[205] – Saurat JH, Stingl G, Dubertret L et al.

Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs methotrexate vs placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008; 158: 558-66.

[206] – Reich K, Langley RG, Papp KA et al.

A 52-week trial comparing briakinumab with methotrexate in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1586-96.

[207] – Laharie D, Zerbib F, Adhoute X, Boue-Lahorgue X, Foucher J, Castera L, Rullier A, et al.

Diagnosis of liver fibrosis by transient elastography (FibroScan) and noninvasive methods in Crohn's disease patients treated with methotrexate. *Aliment Pharma- col Ther* 2006;23:1621—8.

[208] – Kremer JM, Lee JK.

The safety and efficacy of the use of methotrexate in long-term therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29:822—31.

[209] – Van Dooren-Greebe RJ, Kuijpers AL, Mulder J, De Boo T, Van de Kerkhof PC.

Methotrexate revisited: effects of long-term treatment in psoriasis. *Br J Dermatol* 1994;130:204—10.

[210] – O'Rourke RA, Eckert GE.

Methotrexate-induced hepatic injury in an adult. A case report. *Arch Intern Med* 1964;113: 191—4.

[211] – Zachariae H, Kragballe K, Sogaard H.

Methotrexate induced liver cirrhosis. Studies including serial liver biopsies during continued treatment. *Br J Dermatol* 1980;102:407—12.

[212] – Mitchell D, Smith A, Rowan B, Warnes TW, Haboubi NY, Lucas SB, Chalmers RJ.

Serum type III procollagen peptide, dynamic liver function tests and hepatic fibrosis in psoriatic patients receiving methotrexate. *Br J Dermatol* 1990;122:1—7.

[213] – Boffa MJ, Chalmers RJ, Haboubi NY, Shomaf M, Mitchell DM.

Sequential liver biopsies during long-term methotrexate treatment for psoriasis: a reappraisal. *Br J Dermatol* 1995;133:774—8.

[214] – Markin RS, Donovan JP, Shaw Jr BW, Zetterman RK.

Fulminant hepatic failure after methotrexate and PUVA therapy for psoriasis. *J Clin Gastroenterol* 1993;17:311—3.

[215] – D.Laharie, E.Terrebonne, J. Vergniol, E. Chanteloup, E. Charrun, P. Couzigou, V. De Lédinghen.

Foie et Methotrexate. *Gastroenterologie Clinique et Biologique* (2008) 32,134—142.

[216] – Phillips CA, Cera PJ, Mangan TF, Newman ED.

Clinical liver disease in patients with rheumatoid arthritis taking methotrexate. *J Rheumatol* 1992;19:229—33.

[217] – Newman M, Auerbach R, Feiner H, Holzman RS, Shupack J, Migdal P, Culubret M, et al.

The role of liver biopsies in psoriatic patients receiving long-term methotrexate treatment. Improvement in liver abnormalities after cessation of treatment Arch Dermatol 1989;125:1218—24.

[218] - Roenigk Jr HH, Auerbach R, Maibach H, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. J Am Acad Dermatol 1998;38:478—85.

[219] - Berends MA, Snoek J, de Jong EM, Van Krieken JH, de Kneeg RJ, van Oijen MG, van de Kerkhof PC, et al.

Biochemical and biophysical assessment of MTX-induced liver fibrosis in psoriasis patients: Fibrotest predicts the presence and FibroScan predicts the absence of significant liver fibrosis. Liver Int 2007;27:639—45.

[220] - Kremer JM, Alarcon GS, Lightfoot Jr RW, Willkens RF, Furst DE, Williams HJ, Dent PB, et al.

Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. American College of Rheumatology. Arthritis Rheum 1994;37:316—28.

[221] - Lanse SB, Arnold GL, Gowans JD, Kaplan MM.

Low incidence of hepatotoxicity associated with long-term, low-dose oral methotrexate in treatment of refractory psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis. An acceptable risk/benefit ratio. Dig Dis Sci 1985;30:104—9.

[222] - Dahl MG, Gregory MM, Scheuer PJ.

Methotrexate hepatotoxicity in psoriasis: comparison of different dose regimens. Br Med J 1972;1:654—6.

[223] - Podurgiel BJ, McGill DB, Ludwig J, Taylor WF, Muller SA.

Liver injury associated with methotrexate therapy for psoriasis. Mayo Clin Proc 1973;48:787—92.

[224] - Malatjalian DA, Ross JB, Williams CN, Colwell SJ, Eastwood BJ.

Methotrexate hepatotoxicity in psoriatics: report of 104 patients from Nova Scotia, with analysis of risks from obesity, diabetes and alcohol consumption during long term follow-up. Can J Gastroenterol 1996;10:369—75.

[225] – Lambert CM, Sandhu S, Lochhead A, Hurst NP, McRorie E, Dhillon V.
Dose escalation of parenteral methotrexate in active rheumatoid arthritis that has been unresponsive to conventional doses of methotrexate: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:364—71.

[226] –Whiting–O’Keefe QE, Fye KH, Sack KD.
Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis. *Am J Med* 1991;90:711—6.

[227] – Reese LT, Grisham JW, Aach RD, Eisen AZ.
Effects of methotrexate on the liver in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1974;62:597—602.

[228] – D.Laharie, E.Terrebonne, J. Vergniol, E. Chanteloup, E. Charrun, P. Couzigou, V. De Lédinghen.
Foie et Methotrexate. *Gastroenterologie Clinique et Biologique* (2008) 32,134–142.

[229] – West SG.
Methotrexate hepatotoxicity. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:883—915.

[230] – Tolman KG, Clegg DO, Lee RG, Ward JR.
Methotrexate and the liver. *J Rheumatol Suppl* 1985;12(Suppl 12):29—34.

[231] – Coulson IH, McKenzie J, Neild VS, Joseph AE, Marsden RA.
A comparison of liver ultrasound with liver biopsy histology in psoriatics receiving long-term methotrexate therapy. *Br J Dermatol* 1987;116:491—5.

[232] – Laharie D, Zerbib F, Adhoute X, Boue-Lahorgue X, Foucher J, Castera L, Rullier A, et al.
Diagnosis of liver fibrosis by transient elastography (FibroScan) and noninvasive methods in Crohn’s disease patients treated with methotrexate. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1621—8.

[233] – Bellaiche G, Maisonneuve L, Nouts A, Ley G, Slama JL.
Aplasia mé dullaire mortelle après la première injection de méthotrexate chez une femme ayant une maladie de Crohn. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23:1102–3.

[234] – Mate-Jimenez J, Hermida C, Cantero-Perona J, Moreno-Otero R.

6-mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid dependent inflammatory bowel disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000;12:1227-33.

[235] – Kaye O, Beckers C, Malaise MG.

Toxicity to methotrexate in rheumatoid arthritis and renal dysfunction (abstract). Arthritis Rheum 1994; 37(Suppl):252.

[236] –Lim Y, Gaffney K, Scott DG,

MTX -induced pancytopenia serious and under-reported ? our experience of 25 cases in five years. Rheumatol 2005;44:1051-5.

[237] – Weinblatt ME, Fraser P.

Elevated mean corpuscular volume as a predictor of hematologic toxicity due to methotrexate therapy. Arthritis Rheum 1989;32:1592-6.

[238] – Schnabel A, Gross WL.

Low-dose methotrexate in rheumatic diseases—efficacy, side effects, and risk factors for side effects. Semin Arthritis Rheum 1994;23:310-27.

[239] – anaka Y, Shiozawa K, Nishibayashi Y, Imura S.

Methotrexate induced early onset pancytopenia in rheumatoid arthritis: drug allergy? Idiosyncrasy? J Rheumatol 1992;19: 1320-1.

[240] – Grant W, Cannon MD.

Methotrexate pulmonary toxicity. Rheum Dis Clin North Am. 1997;23:917e937.

[241] – TCarson CW, Cannon GW, Egger J, Ward JR, Clegg DO.

Pulmonary disease during the treatment of rheumatoid arthritis with low dose pulse methotrexate. Sem Arthrit Rheumat. 1987;16:186e195.

[242] – Van der Veen MJ, Dekker JJ, Dinant HJ, Van Soesbergen RM, Bijlsma JW.

Fatal pulmonary fibrosis complicating low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 1995;22:1766e1768.

[243] –Shiroky JB, Frot A, Skelton JD, Haegert DG, Newkrik MM, Neville C,

Complications of immunosuppression associated with weekly low dose methotrexate. J Rheumatol 1991;18(8) : 1172-5.

[244] – Corinne Isnard-Bagnisa,

Corresponding author contact information, E-mail the corresponding author, Bruno Moulinb, Vincent Launay-Vachera, Hassan Izzedinea, Isabelle Tostivinta, Gilbert Deraya. Toxicité rénale des anticancéreux. Néphrologie & Thérapeutique. Volume 1, Issue 2, May 2005, Pages 101-114.

[245] – Del Pozo J, Martínez W, García-Silva J.

Cutaneous ulceration as a sign of methotrexate toxicity. Eur J Dermatol 2001;11:450–2.

[246] – Maurer T A, Zackheim HS, Tuffanelli L, Berger TG.

The use of methotrexate for treatment of psoriasis in patients with HIV infection. J Am Acad Dermatol 1994; 31 : 372–5.

[247] – Morgan SL, Baggott IE, Vaughn WH, Austin IS, Veitch T A, Lee IY. et al.

Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: a double blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1994; 121 : 833–41

[248] – RM, Dinant HI. Methotrexate osteopathy in long-term, low-dose methotrexate treatment for psoriasis and rheumatoid arthritis. Arch Dermatol 1996; 132: 184–7

[249] – Anonyme. Survenue de lymphomes malins au cours des traitements par le methotrexate a faibles doses. Rev Presc 1994 ; 14: 154.

[250] – Morris LF, Harrod MI, Menter MA, Silverman AK.

Methotrexate and reproduction in men: case report and recommendations. J Am Acad Dermatol 1993; 29: 913–6.

[251] – Mebazaa A, El Asmi M, Zidi W, Zayani Y, Cheikh Rouhou R, El Ounifi S, Kanoun F, Mokni M, Osman AB, Feki M, Slimane H, Mebazaa A, Kaabachi N.

Metabolic syndrome in Tunisian psoriatic patients: prevalence and determinants. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011; 25(6):705–9.

[252] – Mok CC, Ko GT, Ho LY, Yu KL, Chan PT, To CH.

Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Care Res* 2011; 63(2): 195–202.

[253] – Langan SM, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Kimmel SE, Mehta NN, Margolis DJ, Gelfand JM.

Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol.*2012;132(3):556–62.

[254] – Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006;298:321–8.

[255]– <http://www.lecrat.org>.

[256] – www.therapeutique-dermatologique.org.

[257]– M. Bouaddia, F.E. Lamchahaba, I. Bouaddib, H. Bourra a, K. Senouci a, B. Hassama, F.E. Belgnaoui.

Analyse des attitudes et des connaissances en matière de supplémentation en folates au cours du traitement par le méthotrexate à faibles doses. *JDP* 2011.

[258]– Pearce HP, Wilson BB.

Erosion of psoriatic plaques: an early sign of methotrexate toxicity. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:835–8. 5

[259]– Denda.M, Koyama.J, Nambra. R, and Hori.I.

(1994) *Arch. Dermatol Res.*, 286, 41–46

[260]– Ayyalaraju RS, Finlay AY, Dykes PJ, Trent JT, Kirsner RS, Kerdel FA. Hospitalization for severe skin disease improves quality of life in the united kingdom and the United states : a comparative stydy. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:249–54.

