

Année 2023

N° : MS 06/23

Mémoire de fin d'études

Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité
en « **DERMATOLOGIE-VÉNÉROLOGIE** »

Intitulé

***PLACE DU MÉTHOTREXATE DANS
LE TRAITEMENT DU PSORIASIS***

Présenté par :
Docteur Jihane BENAHMED

Sous la direction du :
Professeur Karima SENOUCI

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ

Remerciements



À tous mes professeurs :

Pr Senouci, Pr Benzekri, Pr Ismaili, Pr Meziane, Pr Hassam, Pr Hamada, Pr Boui, Pr Ait Oughroui, Dr Berbich

Je vous remercie de m'avoir encadrée et m'avoir transmis votre savoir.

Je vous suis très reconnaissante pour votre permanente disponibilité et votre implication continue durant notre cursus.

Je vous témoigne mon profond respect et ma sincère gratitude.

À tout le personnel médical et paramédical, aux résidents, aux infirmiers, à l'infirmière major, aux agents de soutien, je suis honorée d'avoir travaillé avec vous et je vous remercie.

À mes parents, à Yassine, à Ahmed et à ma famille, je vous remercie du fond du cœur de votre soutien. Que dieu vous bénisse.



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Répartition selon le sexe	13
Figure 2: Répartition des cas selon la couverture sociale	14
Figure 3: Topographie du psoriasis selon les cas	16
Figure 4: Formes cliniques du psoriasis dans notre étude	17
Figure 5: Traitements préalables au méthotrexate	20
Figure 6: Nombre de patients ayant atteint le PASI 75 et PASI 90 à 6, 9, 12, 15, 18, 21 et 24 mois de suivi	28
Figure 7: Prévalence du psoriasis dans le monde	38
Figure 8: critères de classification CASPAR.....	50
Figure 9: Physiopathologie du psoriasis	54
Figure 10: Recommandations du traitement du psoriasis modéré à sévère	57
Figure 11: Effets du méthotrexate sur l'adénosine	64

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Événements indésirables au cours du traitement par méthotrexate	23
Tableau II : Analyse des différents paramètres quantitatifs selon l'atteinte du PASI 75.....	25
Tableau III : Analyse des différents paramètres qualitatifs selon l'atteinte du PASI 75	26
Tableau IV : Évaluation des données quantitatives selon la rechute (< PASI 50)	30
Tableau V : Évaluation des données qualitatives selon la rechute (< PASI 50).....	31
Tableau VI : Psoriasis et syndrome métabolique	45
Tableau VII : Biothérapie dans le psoriasis	62
Tableau VIII : Liste des principaux médicaments pouvant interférer avec le méthotrexate .	65
Tableau IX : Efficacité du méthotrexate à S12/S16, M6, M9 ET M12 selon le PASI 75 et PASI 90 dans la littérature. (N/A : non précisé)	71
Tableau X : Taux et délai de rechute selon les différentes séries de la littérature.....	76

Sommaire



SOMMAIRE:

I. INTRODUCTION	2
II. PATIENTS ET MÉTHODES :	5
A. Description de l'étude :	5
B. Critères d'inclusion :	5
C. Critères d'exclusion :	5
D. Recueil des données	5
E. Définitions :	6
F. Analyse statistique	8
G. Fiche d'exploitation	9
III. RÉSULTATS :	13
A. Étude descriptive :	13
B. Etude analytique	24
IV. ICONOGRAPHIE :	34
V. DISCUSSION :	38
A- Épidémiologie :	38
B. Diagnostic positif :	39
D. Physiopathologie et implications thérapeutiques :	51
E. Psoriasis et méthotrexate :	63
F. Limites, forces de l'étude et perspectives :	82
CONCLUSION	83
RÉSUMÉ	85
ANNEXES	90
RÉFÉRENCES	92



Introduction

I. INTRODUCTION

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, évoluant par poussée, qui touche 0,09 à 11% de la population générale [1]. Sa prévalence dans le monde est variable selon les régions géographiques et l'ethnie. Il s'agit d'une maladie multifactorielle faisant intervenir des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux. Le diagnostic du psoriasis est clinique. En plus de son atteinte cutanée, il peut toucher les articulations (rhumatisme psoriasique) et s'associer à d'autres comorbidités notamment cardiovasculaires (diabète, obésité, dyslipidémie) et psychiatriques (dépression et anxiété) ce qui entraîne des répercussions importantes sur la qualité du vie du patient [2].

Le traitement dépend de la forme clinique, de la sévérité et de la présence ou non d'un rhumatisme psoriasique associé. Le psoriasis en plaques localisé est traité par des dermocorticoïdes, kératolytiques et/ou analogues de la vitamine D alors que des traitements systémiques et/ou photothérapie sont proposés en cas de psoriasis modéré à sévère.

De nos jours, l'avènement des biothérapies a enrichi l'arsenal thérapeutique du psoriasis modéré à sévère. Néanmoins, le coût et le manque de disponibilité de ces biothérapies limitent leur usage dans notre contexte.

Malgré l'arrivée des biothérapies, le méthotrexate reste le traitement de référence indiqué en cas de psoriasis modéré à sévère. Prescrit depuis plus de 60 ans, le méthotrexate est un puissant analogue de l'acide folique qui possède des propriétés antiprolifératives, anti-inflammatoires et immunosuppressives. Peu coûteux et facile à administrer, il est utilisé dans notre contexte comme

traitement de première intention. Les études évaluant son efficacité et sa tolérance sont limitées dans la littérature.

L'objectif de notre étude est d'évaluer la place du méthotrexate dans le traitement du psoriasis en terme d'efficacité, taux de rechute et tolérance (événements indésirables), de rechercher les facteurs associés à une bonne réponse au traitement et les facteurs prédictifs de rechute après arrêt du traitement, ceci à travers l'expérience du service de dermatologie du CHU Ibn Sina de Rabat.



Patients et méthodes

II. PATIENTS ET MÉTHODES :

A. Description de l'étude :

Nous avons mené une étude descriptive et analytique rétro prospective sur une période de 15 ans de 2007 à 2022 au service de dermatologie du CHU Ibn Sina de Rabat (Maroc) des patients hospitalisés pour un psoriasis modéré à sévère régulièrement suivis.

B. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans cette étude :

- Les patients hospitalisés ayant un psoriasis modéré à sévère (PASI > 10, Surface cutanée > 10 %, DLQI > 10) traités par méthotrexate et régulièrement suivis en consultation de Janvier 2007 à Décembre 2022.

C. Critères d'exclusion :

Nous avons exclu :

- Les patients perdus de vue
- Les dossiers inexploitable par manque d'informations

D. Recueil des données

Les données cliniques recueillies pour chaque patient sont :

- Le sexe
- L'âge
- L'ancienneté du psoriasis

- L'âge de début du psoriasis
- L'indice de Masse Corporel (IMC)
- Les antécédents alcoolo-tabagiques : tabagisme (en paquet-année), la consommation d'alcool
- La présence d'un syndrome métabolique
- La présence d'un rhumatisme psoriasique
- La topographie du psoriasis
- Les traitements reçus préalablement
- Les caractéristiques du traitement par méthotrexate : la dose du méthotrexate de départ, la dose cumulée du méthotrexate le premier mois, la dose cumulée totale, la durée du traitement par méthotrexate, la supplémentation en acide folique, les thérapeutiques associées au méthotrexate et les événements indésirables liés au traitement.
- La présence ou non d'une rechute après arrêt du traitement et son délai.

Les patients sont vus en consultation tous les 3 mois.

E. Définitions :

Le PASI, DLQI et la surface cutanée atteinte sont utilisés pour évaluer la sévérité du psoriasis chez nos patients.

Le Dermatology Life Quality Index (DLQI) est le score le plus utilisé pour évaluer l'impact du psoriasis sur la qualité de vie du patient. Plusieurs paramètres sont pris en considération tels que la sévérité des lésions cutanées, la présence ou non d'une atteinte articulaire et le retentissement sur la qualité de

vie du patient. Le psoriasis est classé en psoriasis « léger » si DLQI <10 et « modéré à sévère » lorsque le DLQI ≥ 10 . Cette classification conditionne le traitement (fiche en annexe).

Le Psoriasis Area Severity Index (PASI) évalue quantitativement la sévérité du psoriasis en se basant sur plusieurs paramètres : les lésions élémentaires (l'érythème, l'infiltration, la desquamation), les surfaces atteintes et l'étendue des lésions avec un score final allant de 0 et 72. Ce score est nécessaire pour le suivi du patient et la décision thérapeutique (fiche en annexe).

Le critère PASI 75 est le plus souvent utilisé pour évaluer l'efficacité du méthotrexate dans les différentes études. Le critère d'efficacité PASI 75 signifie une amélioration du score PASI initial de 75% .

Par définition le groupe < PASI 75 correspond aux patients n'ayant pas réduit de 75% leur score PASI, et le groupe \geq PASI 75 ceux ayant amélioré leur score PASI d'au moins 75%.

Le critère d'efficacité PASI 90 signifie une amélioration du score PASI initial de 90%.

La rechute est définie par la perte du PASI 50 ce qui correspond à une réduction du score PASI 75 de 50% [3].

Nous avons étudié les facteurs de bonne réponse au traitement et les facteurs prédictifs de rechute.

F. Analyse statistique

Les données ont été traitées sur un fichier Microsoft Office Excel. Les données quantitatives sont exprimées en moyenne +/- écart-type (ET), les données qualitatives en effectifs (n) et pourcentages (%).

Les moyennes ont été comparées en utilisant le test t de Student et les effectifs avec le test de Chi-deux.

Une valeur de $p < 0,05$ est considérée comme statistiquement significative.

Les analyses statistiques sont réalisées à l'aide du logiciel SPSS.

G. Fiche d'exploitation

Données démographiques :

- Identité :
- Date de naissance :
- Âge : ans
- Sexe : Homme Femme
- Comorbidités, terrain et caractéristiques des patients:

Obésité Éthylisme Tabagisme (...Paquets.années) Diabète
Dyslipidémie HTA AOMI IDM ATCDs familiaux de psoriasis syndrome
métabolique

Psoriasis :

- Âge de début : ans
- Type prédominant du psoriasis :
En plaques en goutte palmo-plantaire érythrodermie
- Topographie :
Palmo-plantaire ongles cuir chevelu tronc membres supérieurs
 membres inférieurs
- Scores : PASI.....DLQI.....Surface
cutanée.....
- Rhumatisme psoriasique : Oui Non
- Traitement(s) systémique(s) reçu(s) avant le méthotrexate :

Dermocorticoides Corticoides Photothérapie Rétinoides

Méthotrexate :

Dose de départ : mg/semaine

Dose cumulée le premier mois : mg

Dose d'acide folique : mg/semaine

Thérapeutiques associées au méthotrexate :

Dermocorticoides kératolytiques Photothérapie Rétinoides

Durée du traitement par méthotrexate (mois) :

Dose cumulée totale..... mg

Efficacité du traitement :

- | | | | | |
|-------------|-------------|---|-----------|---|
| - S12-S16 : | ≥ PASI 75 : | Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> | PASI 90 : | Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> |
| - M6 : | ≥ PASI 75 : | Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> | PASI 90 : | Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> |
| - M9 : | ≥ PASI 75 : | Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> | PASI 90 : | Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> |
| - M12. : | ≥ PASI 75 : | Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> | PASI 90 : | Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> |
| - M15 : | ≥ PASI 75 : | Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> | PASI 90 : | Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> |
| - M18. : | ≥ PASI 75 : | Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> | PASI 90 : | Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> |
| - M21 : | ≥ PASI 75 : | Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> | PASI 90 : | Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> |
| - M24 : | ≥ PASI 75 : | Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> | PASI 90 : | Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> |

Rechute (< PASI 50) : Oui Non

Si rechute, délai de rechute (en semaines)

Tolérance du méthotrexate :

Événements indésirables :

- Aucun événement indésirable
- Asthénie
- Troubles digestifs (nausées, vomissements...)
- Toxicité hépatique : Cytolyse Fibrose hépatique
- Toxicité hématologique : anémie leucopénie thrombopénie
- Toxicité rénale
- Toxicité pulmonaire
- Toxicité cutanéomuqueuse : alopécie photosensibilité ulcération
- Manifestations immuno-allergiques : angioedème urticaire choc anaphylactique Toxidermie
- Infection

Arrêt du traitement si événement indésirable : Oui Non



III. RESULTATS :

A. Étude descriptive :

1. Caractéristiques épidémiologiques

a. Répartition selon le sexe :

Au total, 36 patients atteints de psoriasis modéré à sévère sont inclus dans l'étude dont 13 femmes (36%) et 23 hommes (64%) soit un sex-ratio de 1,7.

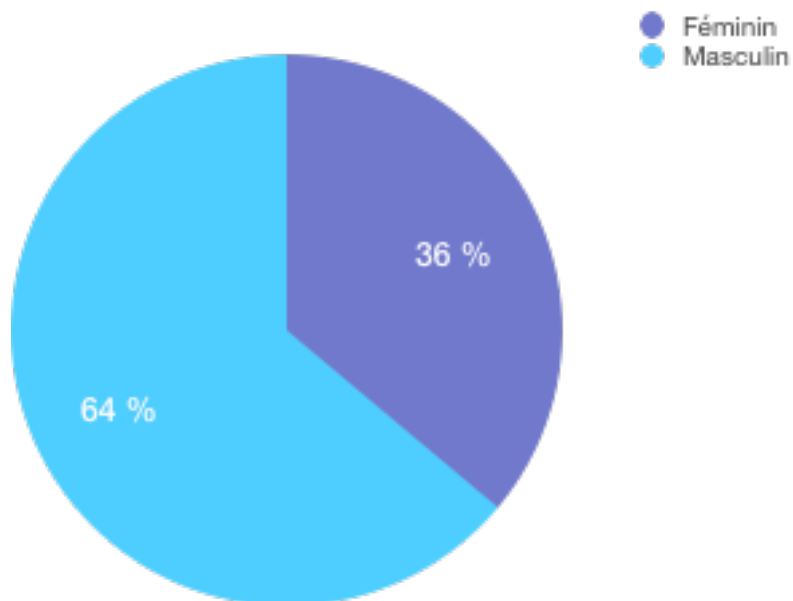


Figure 1: répartition selon le sexe

b. Répartition selon l'âge :

L'âge moyen des patients est de 44,03 ans avec des âges extrêmes allant de 5 à 79 ans.

	N	Moyenne	Écart type	Minimum	Maximum
Âge	36	44,03	19,34	5	79

c. Couverture sociale :

	N de cas	Pourcentage %
RAMED	24	66,7
CNOPS	5	13,8%
CNSS	6	16,7
PAYANT	1	2,8%

La majorité des patients ont comme couverture sociale le RAMED (66,7%), 13,8% ont la CNOPS et 16,7% la CNSS.

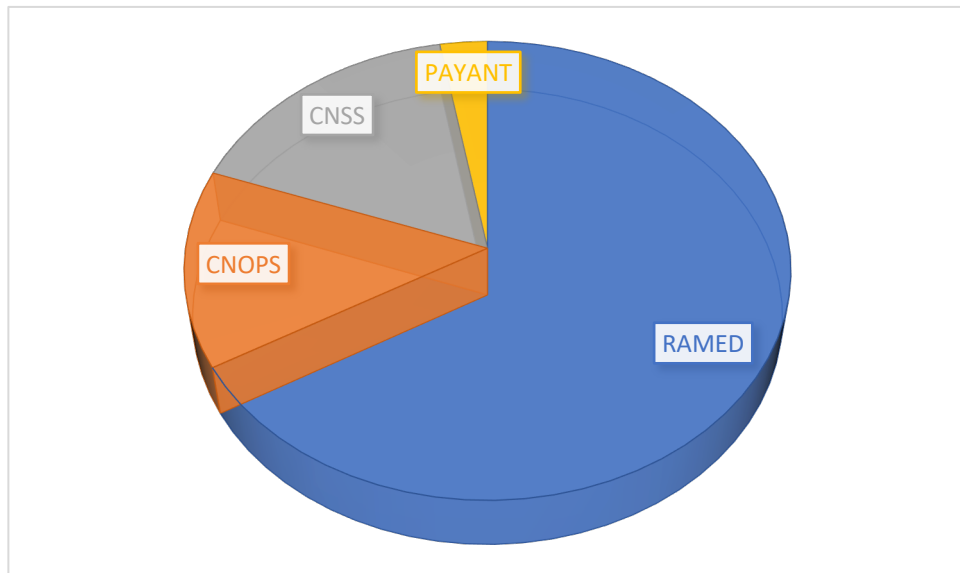


Figure 2: répartition des cas selon la couverture sociale

d. Antécédents familiaux:

Des antécédents familiaux de psoriasis sont retrouvés chez 7 patients (19,4%).

e. Antécédents alcoolo-tabagiques :

13 patients (36,1%) sont tabagiques avec une moyenne de 9,58 paquets-années.

La consommation d'alcool n'est pas rapportée chez nos patients.

2. Caractéristiques cliniques :

a. Âge de début :

L'âge moyen du début du psoriasis est de 33,9 ans. La durée moyenne du psoriasis chez les patients est de 10 ans avec des extrêmes de 2 mois à 32 ans.

b. Topographie :

Les sites les plus touchés sont le tronc chez 32 patients (88,9%), les membres chez 29 patients (80,6%), les ongles chez 24 patients (66,7%), le cuir chevelu chez 26 patients (72,2%),

L'atteinte palmo-plantaire est retrouvée chez 15 patients (41,7%).

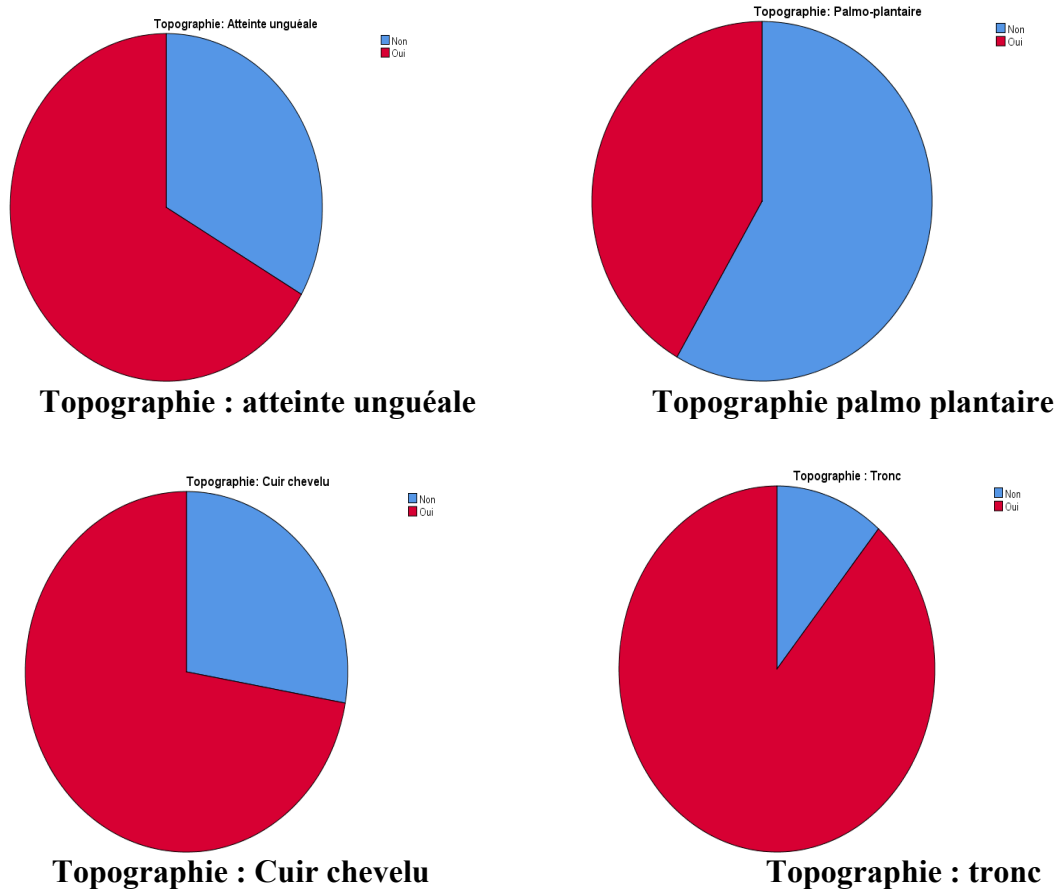


Figure 3: Topographie du psoriasis selon les cas

c. Formes cliniques :

Au total, nous retrouvons :

- 14 cas (38,9%) d'érythrodermie,
- 10 cas (27,8%) de psoriasis pustuleux
- 10 cas (27,8%) de psoriasis en plaques
- 2 cas (5,6%) de psoriasis inversé.

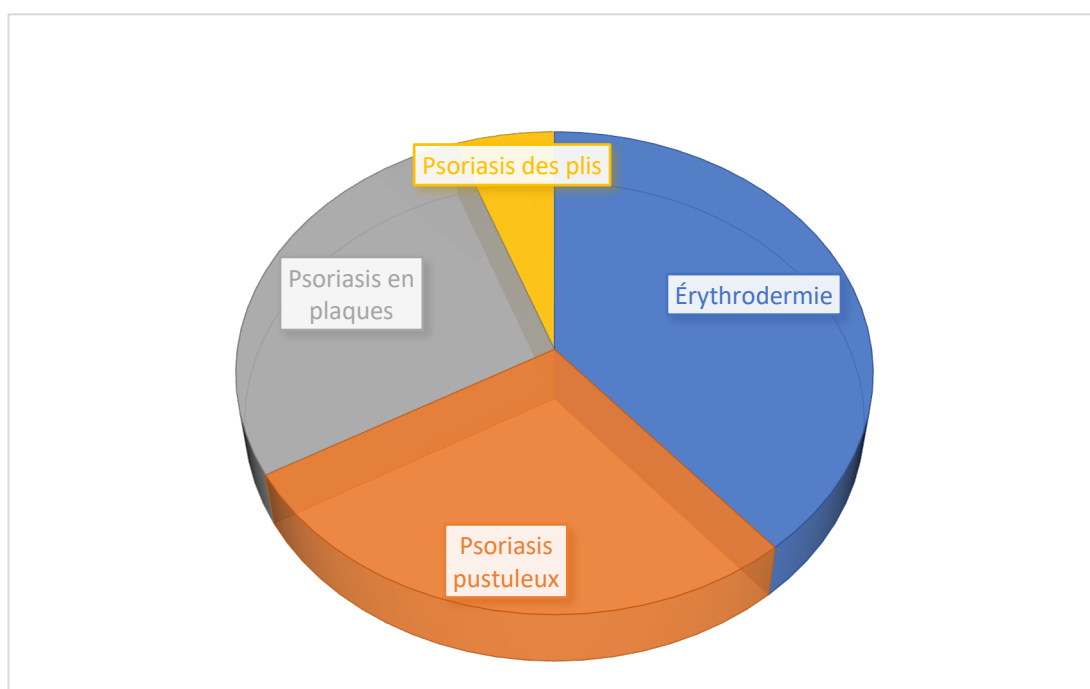


Figure 4: Formes cliniques du psoriasis dans notre étude

d. Comorbidités liées au psoriasis :

3 patients (8,3%) sont diabétiques, 2 patients sont hypertendus (5,5%), 6 patients ont une stéatose hépatique (16,6%) dont 2 patients présentent une dyslipidémie (5,5%).

5 patients (13,8%) présentent un syndrome métabolique selon la définition de l'OMS.

5 patients (13,8%) ont un rhumatisme psoriasique associé.

3 patients (8,3%) sont suivis pour un syndrome dépressif.

L'indice de masse corporel moyen est de 24,2 kg/m² avec des extrêmes allant de 15 à 34,9 kg/m².

Une obésité modérée est notée chez 7 patients (19,4%).

IMC	N	Pourcentages	Interprétation selon l'OMS
18,5 à 24,9	19	52,7 %	Corpulence normale
25 à 29,9	10	27,9 %	Surpoids
30 à 34,9	7	19,4%	Obésité modérée

e. Scores de gravité :

❖ PASI :

Le score moyen PASI à l'admission est de 30,04 avec des extrêmes allant de 10 à 70.

	N	Moyenne	Écart type	Minimum	Maximum
PASI	36	30,04	19,14	10	70

❖ DLQI :

Le score moyen DLQI à l'admission est de 16,33 avec des extrêmes allant de 10 à 31.

	N	Moyenne	Écart type	Minimum	Maximum
DLQI	36	16,33	4,41	10	31

❖ Surface cutanée :

La surface cutanée atteinte initiale en moyenne est de 69 % avec des extrêmes allant de 25 à 96%.

	N	Moyenne	Écart type	Minimum	Maximum
Surface cutanée (%)	36	69	21	25	96

3. Traitement par méthotrexate :

a. Traitements antérieurs au méthotrexate :

28 patients (77,8%) ont utilisé des dermocorticoïdes avant le méthotrexate.

Des kératolytiques (vaseline blanche, vaseline salicylée) ont été prescrits chez 10 patients (27,8%).

8 patients (22,2%) ont bénéficié de séances de photothérapie.

7 patients (19,4%) ont reçu des rétinoïdes par voie orale.

6 patients (16,7%) ont reçu des corticoïdes et des anti-inflammatoires non stéroïdiens par voie orale.

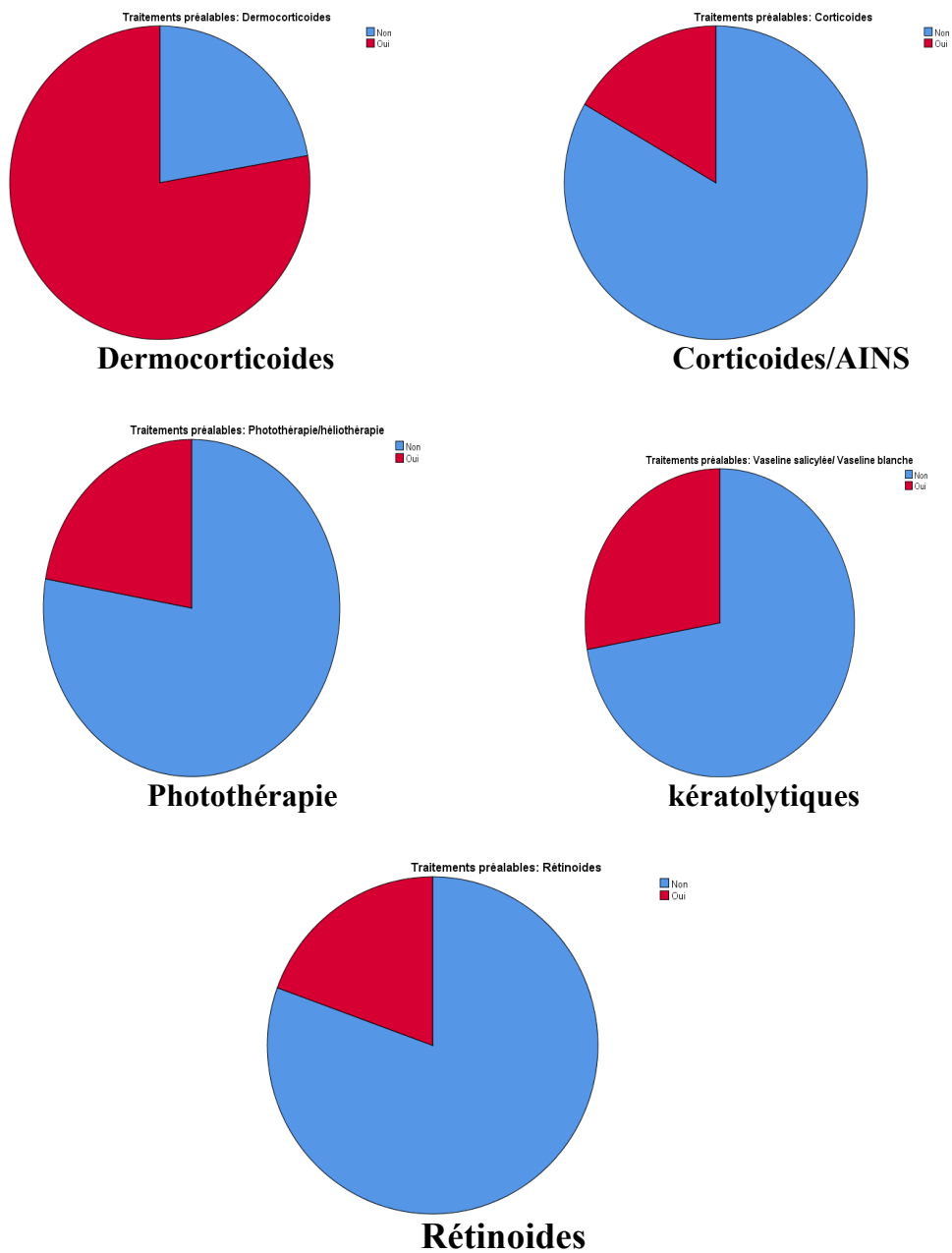


Figure 5: Traitements préalables au méthotrexate

b. Dose initiale du méthotrexate :

La dose initiale moyenne du méthotrexate dans notre étude est de 15mg par semaine avec des extrêmes allant de 10 à 25 mg par semaine.

	N	Moyenne	Écart type	Minimum	Maximum
Dose initiale	36	15	4,51	10	25

Une dose faible de méthotrexate (≤ 15 mg) est administrée chez 29 patients (80%).

Dose du méthotrexate (mg/semaine)	Nombre de patients
≤ 15 mg	29 (80%)
> 15 mg	7 (20%)

c. Supplémentation en acide folique :

L'acide folique est administré 24 heures suivant la prise du méthotrexate. 27 patients ont reçu 10 mg/semaine et 9 patients ont reçu 30 mg/semaine.

La dose moyenne d'acide folique associé est de 15 mg par semaine.

	N	Moyenne	Écart type	Minimum	Maximum
Dose d'acide folique (mg par semaine)	36	15	8,78	10	30

d. Traitements associés au méthotrexate :

Des kératolytiques (vaseline salicylée 5%) et des émoullients ont été prescrits chez 34 patients. 2 patients ont reçu des dermocorticoïdes (en lotion au niveau du cuir chevelu) en association avec le méthotrexate.

e. Dose cumulée le premier mois :

La dose cumulée moyenne le premier mois est de 58,40 mg.

f. Dose cumulée totale :

La dose cumulée totale moyenne du méthotrexate est de 600,3 mg avec des extrêmes allant de 50 à 2000 mg.

	Moyenne	Écart type	Minimum	Maximum
Dose cumulée totale (mg)	600,3	406,8	50	2000

g. Durée de traitement :

La durée moyenne de traitement par méthotrexate est de 10,4 mois avec des extrêmes de 2 à 24 mois.

	Moyenne	Écart type	Minimum	Maximum
Durée de traitement (mois)	10,4	5,07	2	24

h. Événements indésirables

Au total, nous notons la survenue de 8 événements indésirables (22,2%).

Les événements indésirables sont détaillés dans le tableau ci-dessous et sont représentés par les cytolyses hépatiques modérées (2 patients) et anomalies hématologiques (anémie, leucopénie, lymphopénie) retrouvés respectivement chez 3 patients.

Un patient a présenté une cytolysse hépatique sévère (transaminases supérieur à 5 fois la normale) et des troubles digestifs sont rapportés chez un patient.

Le traitement a été arrêté chez 5 patients en raison de cytolysse hépatique sévère (1), de toxicité hématologique (3) et d'intolérance digestive (1).

Evènements indésirables :

Asthénie 1

Troubles digestifs : 1

Cytolysse hépatique (transaminases < 5x N) : 2

Cytolysse hépatique (transaminases > 5x N) : 1

Anémies : 1

Leucopénie : 1

Lymphopénie : 1

Tableau I : événements indésirables au cours du traitement par méthotrexate

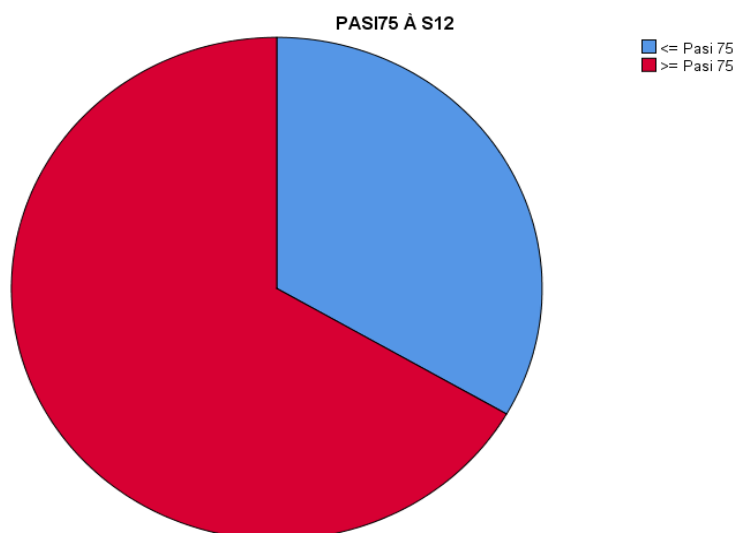
B. Etude analytique

1. Efficacité du méthotrexate :

a. Évaluation à la semaine 12:

Une réduction de plus de 75% du PASI est notée chez 24 patients (67%) à la semaine 12, dont 4 ont obtenu une réduction $> 90\%$.

2 patients ont arrêté le traitement le troisième mois en raison d'une cytolyse hépatique sévère (1) et de troubles digestifs (1).



Les différents paramètres quantitatifs et qualitatifs ont été évalués selon l'atteinte ou non du PASI 75 à la semaine 12 dans le tableau ci-dessous. Les résultats sont exprimés en effectifs (%) et moyennes \pm écart-type (ET).

PASI 75 à S12	< PASI 75	≥ PASI 75	P-value
Âge	40,25±19,91	45,92± 19,2	0,415
Indice de masse corporel	23,75 ± 6,94	24,53± 4,74	0,690
Tabagisme (PA)	7,25± 14	10,75± 17	0,54
Ancienneté du psoriasis (années)	10,02± 11,32	10,52± 10,14	0,891
Âge du début (années)	30,42± 18,66	35,58± 19,18	0,446
PASI	37,78± 23,07	26,18± 16,1	0,033
DLQI	17,4± 5,21	15,8± 3,95	0,304
Surface cutanée atteinte (%)	0,8± 0,17	0,63± 0,21	0,024
Dose initial du méthotrexate	15,83± 5,57	14,58±3,95	0,441
Dose cumulée le premier mois	60,6 ± 19,18	57,29± 17,13	0,602
Dose cumulée totale	687,5 ± 356,07	556,67± 430,45	0,342
Supplémentation en acide folique (mg par semaine)	17,62± 9,95	11,33± 5,16	0,035

Tableau II : Analyse des différents paramètres quantitatifs selon l'atteinte du PASI 75

	N	< PASI 75	≥ PASI 75	P-value
Sexe:				
Féminin	13	6 (46%)	7 (54%)	0,22
Masculin	23	6 (26%)	17 (74%)	
IMC ≥25	17	5 (29%)	12 (88%)	0,64
Comorbidités				
Diabète	3	1 (33%)	2 (67%)	1
HTA	2	0	2 (100%)	0,08
Dyslipidémie	2	1 (50%)	1 (50%)	0,19
Syndrome métabolique	5	3 (60%)	2 (40%)	0,15
Rhumatisme psoriasique	5	0	5 (100%)	0,088
Topographie à l'inclusion				
Palmo-plantaire	15	3 (20%)	12 (80%)	0,031
Plis	8	1 (12%)	7 (88%)	0,16
Ongles	24	10 (42%)	14 (58%)	0,134
Cuir chevelu	26	8 (31%)	18 (69%)	0,59
Traitements préalables				
Dermocorticoïdes	28	11 (39%)	17 (61%)	0,156
Corticoïdes	6	2 (33%)	4 (67%)	1
Photothérapie (UVB)	8	3 (37%)	5 (63%)	0,77
Rétinoïdes	7	3 (42%)	4 (58%)	0,55
Kératolytiques	10	3 (30%)	7 (70%)	0,79
Dose à la semaine 12 < 20 mg	31	9 (29%)	22 (71%)	0,17

Tableau III : Analyse des différents paramètres qualitatifs selon l'atteinte du PASI 75

Les éléments associés à une meilleure efficacité du méthotrexate sont:

- le score PASI initial avec une bonne réponse du méthotrexate pour les patients ayant un score moyen initial de $26,18 \pm 16,1$ dans le groupe \geq PASI 75 contre $37,78 \pm 23,07$ dans le groupe $<$ PASI 75 (**p= 0,033**).

- La surface cutanée initiale atteinte (**p= 0,024**) ; ainsi, nous notons une surface cutanée moyenne de $63\% \pm 21\%$ dans le groupe \geq PASI 75 contre $80\% \pm 17\%$ dans le groupe $<$ PASI 75.

- La supplémentation en acide folique (**p=0,035**) avec une dose moyenne d'acide folique de $11,33 \pm 5,16$ mg dans le groupe \geq PASI 75 contre $17,62 \pm 9,95$ mg dans le groupe $<$ PASI 75.

Par ailleurs, l'atteinte palmo-plantaire est associée à une bonne réponse au traitement par le méthotrexate (**p= 0,033**).

Les autres paramètres comme le tabagisme, les comorbidités, le syndrome métabolique, les caractéristiques du psoriasis (forme clinique, ancienneté, rhumatisme psoriasique) et la dose cumulée du méthotrexate le premier mois ne sont pas associés à une meilleure efficacité du traitement.

b. Évolution clinique:

À M6, une diminution de plus de 75% du PASI est observée chez 25 patients, dont 6 ont obtenu une réduction $> 90\%$.

À M9, une diminution de plus de 75% du PASI est notée chez 26 patients, dont 8 ont obtenu une réduction $> 90\%$.

À M12, une réduction de plus de 75% du PASI est notée chez 30 patients dont 10 patients ont obtenu une réduction $> 90\%$.

Une réduction de plus de 90% du PASI est notée chez 12 patients à M15, 15 patients à M18, 20 malades à M21 et 22 patients à M24 de suivi.

2 patients n'ont pas répondu au méthotrexate après 15 mois de traitement. Un traitement par sécukinumab a été proposé.

3 patients ont arrêté le traitement respectivement à M12, M13 et M15 à cause d'anomalies hématologiques. Ces patients ont obtenu un PASI 75 à l'arrêt du traitement.

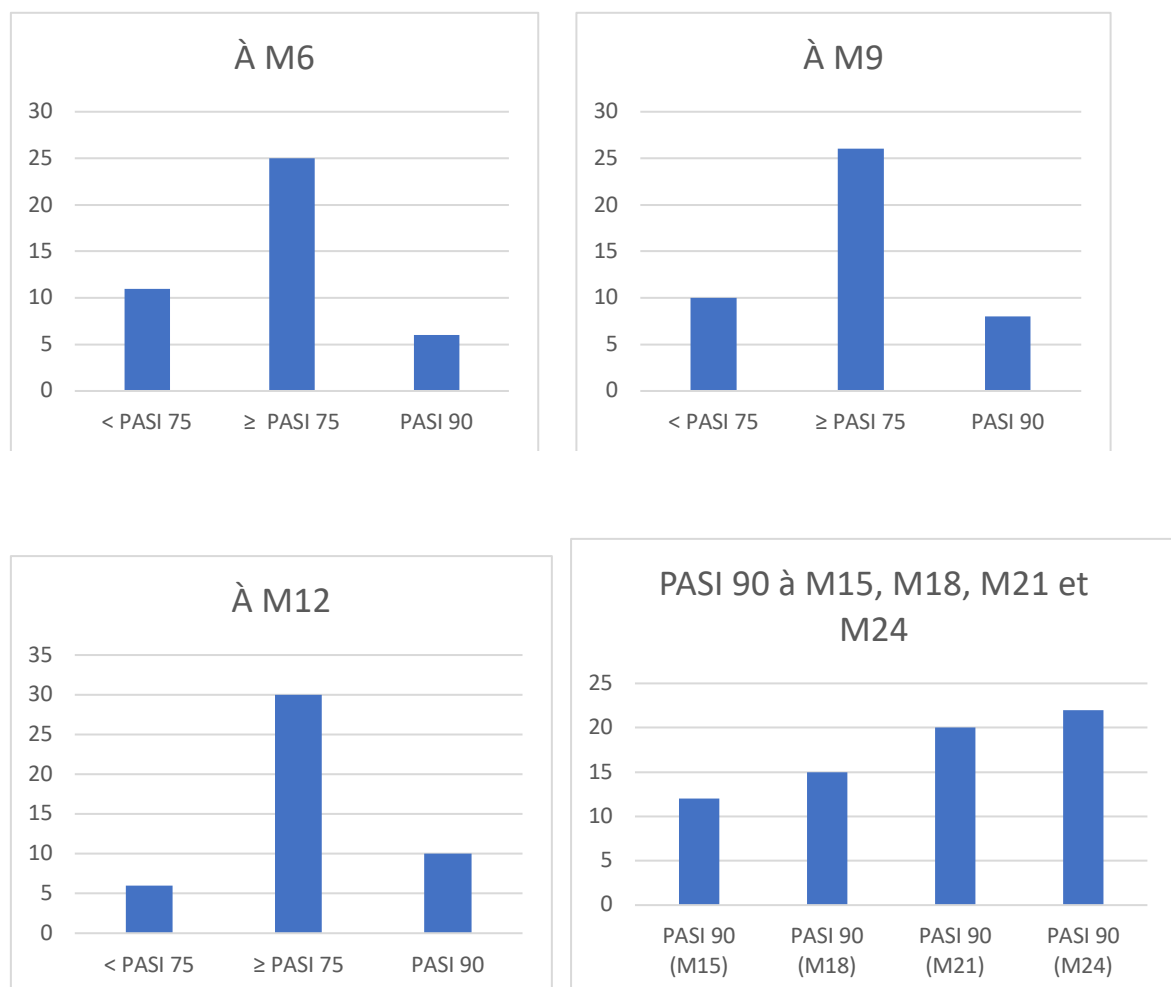


Figure 6: Nombre de patients ayant atteint le PASI 75 et PASI 90 à 6, 9, 12, 15, 18, 21 et 24 mois de suivi

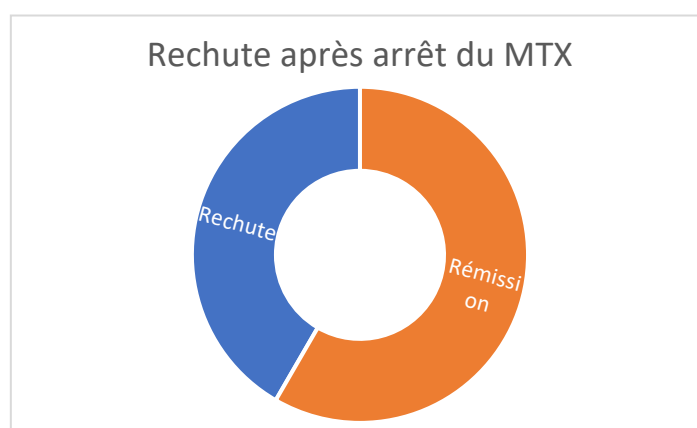
c. Rechute (< PASI 50) :

Durant le suivi, une rechute est observée chez 15 patients (42% des cas).

La durée moyenne de suivi dans notre étude est de 42,6 mois avec des extrêmes (8 mois- 190 mois).

Le délai moyen de rechute est de 6,2 mois avec des extrêmes de 1 à 15 mois.

	Moyenne	Écart type	Minimum	Maximum
Temps de rechute (mois)	6,2	4,13	1	15



Les données quantitatives et qualitatives sont analysées selon la notion de rechute dans les tableaux ci-dessous. Ces données sont exprimées en effectifs (%) et en moyenne \pm écart-type.

	Rechute: < PASI 50	Rémission ≥ PASI 50	P-Value
Âge	42,95± 19,32	45,53± 19,95	0,699
IMC	23,38± 5,48	25,52± 5,41	0,255
Tabagisme (PA)	12± 12,67	6,2± 18,14	0,295
Ancienneté du psoriasis (ans)	8,98± 10,23	12,28± 10,64	0,356
Âge au début du psoriasis (ans)	34,29± 16,61	33,27± 22,34	0,876
PASI	30,1±19,66	29,9± 19,1	0,987
DLQI	15,62± 3,83	17,33± 5,08	0,256
Surface cutanée %	0,67±0,2	0,70± 0,2	0,737
Dose du méthotrexate (mg/semaine)	14,16± 3,81	16,17± 5,25	0,221
Dose cumulée le premier mois	56,67±15,28	60,82±20,81	0,494
Durée du traitement (mois)	9,05±4,18	12,4±5,68	0,040
Dose cumulée totale (mg)	473,57± 285,98	777,67± 489,12	0,030
Acide folique associé (mg/semaine)	13,33± 7,79	15,83± 9,29	0,356

Tableau IV : Évaluation des données quantitatives selon la rechute (< PASI 50)

	N	Rechute:< PASI50	Rémission ≥ PASI 50	P value
Sexe				
Féminin	13	7 (53%)	6 (46%)	0,681
Masculin	23	14 (61%)	9 (39%)	0,681
IMC ≥ 25	17	8 (47%)	9 (53%)	0,190
Syndrome métabolique	5	3 (60%)	2 (40%)	0,864
Rhumatisme psoriasique	5	4 (80%)	1 (20%)	0,290
<u>Topographie</u>				
Tronc	32	18 (56%)	14 (44%)	0,473
Palmo-plantaire	15	9 (60%)	6 (40%)	0,864
Ongles	24	14 (59%)	10 (41%)	1,000
Cuir chevelu	26	17 (65%)	9 (34%)	0,166
Plis	8	5 (63%)	3 (37%)	0,786
Membres	29	17 (59%)	12 (41%)	0,943
<u>Traitement préalable</u>				
Kératolytiques	10	5 (50%)	5 (50%)	0,529
Dermocorticoïdes	28	16 (57%)	12 (43%)	0,786
Corticoïdes	6	4 (67%)	2 (33%)	0,650
Photothérapie	8	2 (25%)	6 (75%)	0,030
Rétinoïdes	7	3 (43%)	4 (57%)	0,355

)Tableau V : Évaluation des données qualitatives selon la rechute (< PASI 50)

Les facteurs prédictifs de rechute dans notre série ($< \text{PASI } 50$) sont :

- La durée du traitement par méthotrexate ($p=0,040$) ; Ainsi, nous notons une durée moyenne de traitement par méthotrexate à $12,4 \pm 5,68$ mois dans le groupe rémission contre $9,05 \pm 4,18$ mois dans le groupe rechute.
- La dose cumulée totale de méthotrexate ($p=0,030$) ; nous notons une dose cumulée totale moyenne à $777,67 \pm 489,12$ mg dans le groupe rémission contre une dose cumulée totale moyenne à $473,57 \pm 285,98$ mg dans le groupe rechute.
- L'absence de traitement préalable par photothérapie est également associée à la rechute ($p=0,030$) dans notre étude.

Au moment des rechutes, les formes cliniques les plus fréquemment retrouvées sont : l'érythrodermie et la kératodermie palmo-plantaire. Le sécukinumab a été prescrit à 5 patients au moment de la rechute et un traitement par méthotrexate a été réintroduit chez 10 patients.



Iconographie

IV. ICONOGRAPHIE :



Erythrodermie psoriasique à l'admission.

Blanchiment complet à M6



(a)



(b)

Atteinte palmo-plantaire chez un patient psoriasique en érythrodermie (a), Suivi à 2 mois de traitement par méthotrexate (b)



Érythrodermie psoriasique

Suivi à M3 de méthotrexate



Psoriasis pustuleux à l'admission



Suivi à S8



Persistence de plaques érythémateuses (tronc, fesses et membres inférieurs)
à M15 de suivi



Discussion

V. DISCUSSION :

A- Epidémiologie :

1. Incidence :

Dans le monde, 125 millions de personnes sont atteintes de psoriasis. La prévalence du psoriasis varie selon l'âge, le sexe, l'ethnie et la région géographique. Ainsi, nous notons une prévalence élevée de patients psoriasiques dans les pays nordiques estimée à 8% contre 0,5% dans les pays d'Asie et d'Afrique [1, 4]. Ceci peut être expliqué par les divers facteurs génétiques et environnementaux.

Aux États unis, le psoriasis affecte 3,2% des adultes et 0,13% des enfants, avec près de 80 nouveaux cas pour 100000 habitants par an [4].

Au Maroc, la prévalence du psoriasis est estimée à 2,3% avec près de 15,04 nouveaux cas pour 1000 habitants [5] contre 13,26 pour 1000 habitants en Tunisie [6].

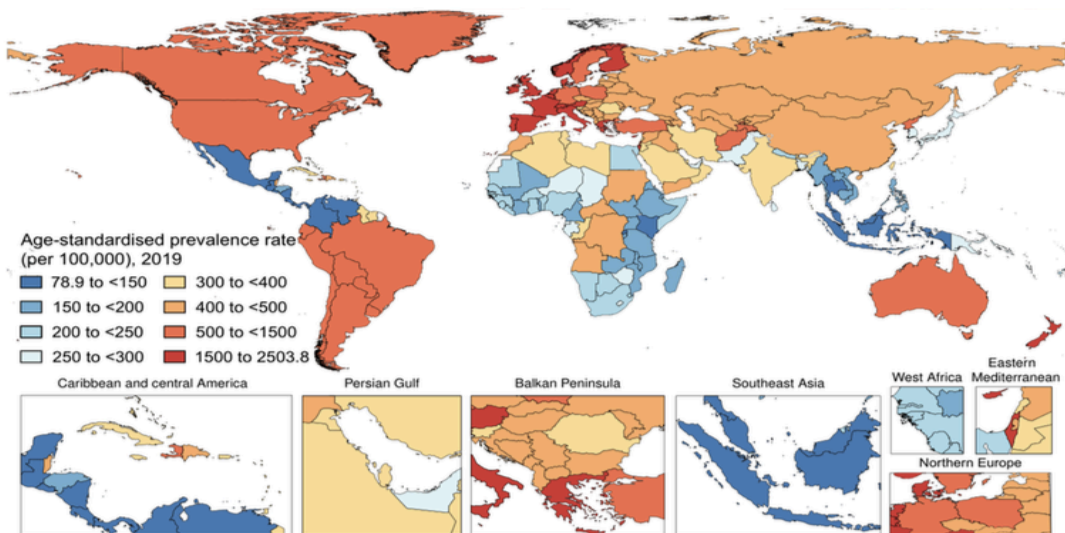


Figure 7: Prévalence du psoriasis dans le monde [7]

2. Sex-ratio et âge

Dans la littérature, il existe deux pics d'âge de survenue de psoriasis : l'un entre 30 et 39 ans, l'autre entre 60 et 69 ans avec une prédominance masculine [4]. Dans notre étude, l'âge moyen est de 44,3 ans avec une prédominance masculine (66%) ce qui est comparable avec les données de la littérature.

B. Diagnostic positif :

1. Clinique :

a) Lésion élémentaire :

La lésion élémentaire est une plaque érythémato-squameuse bien limitée plus ou moins infiltrée, de taille variable, de forme arrondie ou ovale. Les lésions siègent au niveau des zones de frottements (coudes, genoux, sacrum, région lombo-sacrée). Elles peuvent être unique ou multiples, réparties en plaques ou en gouttes, plus ou moins symétriques [8].

b) Formes cliniques [8] :

1.1 Formes topographiques :

Psoriasis palmo-plantaire : Il est responsable d'une kératodermie palmo-plantaire, invalidante, douloureuse en cas de fissures avec un impact important sur la qualité de vie.

Pulpite sèche: Elle est observée surtout chez l'enfant. Elle atteint l'extrémité des doigts avec un aspect de pulpite sèche, squameuse et peu érythémateuse.

Psoriasis du cuir chevelu : Le cuir chevelu est fréquemment atteint au cours du psoriasis avec l'apparition de plaques bien limitées recouvertes de squames blanches et adhérentes blanc grisâtre [9].

Psoriasis unguéal : Son diagnostic est clinique. En cas d'atteinte de la matrice unguéale, on note la présence de ponctuations en dé à coudre, lignes de Beau et trachyonychie. En cas d'atteinte du lit de l'ongle, une onycholyse distale, des taches saumonées, une hyperkératose sous-unguéale et des hémorragies en flammèches sont observées. Le psoriasis unguéal est retrouvé chez 80 à 90% des patients avec un rhumatisme psoriasique. Il a un impact important sur la qualité de vie [10].

Psoriasis inversé : Il se caractérise par une atteinte des plis (axillaires, inguinaux, sous-mammaires, interfessier, rétro-auriculaires) avec des lésions peu ou non squameuses, bien limitées, rouge brillant, avec présence de fissures au fond des plis.

Psoriasis des muqueuses : La prévalence de la langue géographique (glossite marginale exfoliée) varie de 5,6% à 18,1% chez les patients psoriasiques. L'atteinte génitale est retrouvée chez 33 à 49% des hommes atteints de psoriasis et semble plus élevée chez l'homme que chez la femme [11].

1.2. Formes graves :

❖ Psoriasis pustuleux :

Le **psoriasis pustuleux palmaire et/ou plantaire** est caractérisé par des lésions érythémateuses et squameuses voire kératosiques, surmontées de

pustules. Il peut être associé à d'autres manifestations osseuses et articulaires comme le syndrome SAPHO (synovite, acné, pustulose hyperostose et ostéite).

L'acrodermatite continue d'Hallopeau se caractérise par des pustules touchant l'extrémité des doigts et/ou des orteils ce qui peut être responsable de la destruction complète des ongles. Une atteinte osseuse est possible.

Les psoriasis pustuleux annulaire se caractérise par des plaques érythémato-squameuses avec des pustules disposées en périphérie.

Le psoriasis pustuleux généralisé (PPG) se caractérise par une éruption érythémateuse se couvrant rapidement de pustules évoluant par poussées et associée à des signes systémiques (fièvre élevée, asthénie et myalgies) et un syndrome inflammatoire biologique majeur.

Devant un psoriasis pustuleux, le diagnostic différentiel se porte avec les dermatoses pustuleuses, comme la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ou une étiologie infectieuse avec pustules septiques.

❖ **Forme érythrodermique :**

Rarement inaugurale, elle complique le plus souvent un psoriasis connu, parfois lors de prise médicamenteuse ou lors de l'arrêt d'une corticothérapie générale. Elle correspond à un érythème généralisé couvrant plus de 90% de la surface cutanée. Il s'y associe une altération de l'état général, fièvre et troubles de la thermorégulation. En cas d'érythrodermie, il convient d'éliminer les autres causes d'érythrodermie (toxidermie, syndrome de Sézary, gale, eczéma...).

2. Paraclinique :

Le diagnostic du psoriasis est clinique. Une biopsie cutanée est nécessaire devant une présentation clinique atypique, des formes graves ou en cas de réponse inattendue au traitement.

Dans le psoriasis en plaques, on retrouve histologiquement une hyperacanthose avec allongement régulier des crêtes épidermiques, des microabcès de la couche cornée ou pustules spongiformes dans le corps muqueux et une dilatation tortueuse des capillaires du derme papillaire [12].

C) Comorbidités :

1. Psoriasis et comorbidités cardiovasculaires :

Le psoriasis est associé à un risque élevé de comorbidités cardiovasculaires comparé à la population générale. Une méta-analyse a mis en évidence une augmentation de l'épaisseur de l'intima-média de la carotide avec une dysfonction de l'endothélium chez les patients psoriasiques [13], soulignant ainsi une association statistiquement significative entre psoriasis et athérosclérose.

Le psoriasis sévère expose notamment à un risque élevé d'infarctus du myocarde (risque relatif de 1,70), d'accident vasculaire cérébral (risque relatif de 1,56) et de mortalité cardiovasculaire (risque relatif de 1.39) [14].

Dans l'étude de Ludwig et al, la prévalence de la calcification des artères coronariennes est également augmentée chez 32 patients psoriasiques comparé au groupe témoin (59.4% versus 28.1%, $P=0.015$) [15].

Dans notre série, aucun événement cardio-vasculaire grave n'est rapporté.

2. Psoriasis et dyslipidémie :

Il a été démontré dans 20 études (80%) une association statistiquement significative entre psoriasis et dyslipidémie avec un risque de dyslipidémie estimé entre 1,04 à 5,55 chez 238,385 patients psoriasiques sur une population totale de 2 340 605 participants [16].

Dans 3 études [17,18,19], il a été établi que plus le psoriasis est sévère, plus le risque de dyslipidémie augmente. Ainsi, les patients avec un psoriasis léger présentent un risque de dyslipidémie entre 1,1 à 3,38 contre 1,36 à 5,55 chez les patients avec un psoriasis sévère. Les paramètres de dyslipidémie retrouvés chez ces patients sont l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycéridémie et la diminution du taux du HDL.

Dans notre série, 2 patients présentent une dyslipidémie (5,5%).

3. Psoriasis et diabète :

Selon une méta-analyse, le psoriasis est associé à un risque élevé de diabète avec un odds ratio de 1,53 en cas de psoriasis léger et 1,97 en cas de psoriasis sévère [20]. Dans une cohorte rapportée en Taiwan, le risque de développement d'un diabète est également plus important en cas de psoriasis sévère (risque relatif de 2,06) comparé au psoriasis léger (risque relatif de 1,28) [21]. Une insulino-résistance est également observée chez les patients psoriasiques comparé au groupe contrôle, suggérant que le psoriasis peut être considéré comme un état pré-diabétique [22].

Dans notre série, 3 patients sont diabétiques (8,3%).

4. Psoriasis et hypertension artérielle :

Dans une méta-analyse, le risque de développer une hypertension artérielle chez les patients avec un psoriasis sévère est de 1,49 et 1,30 en cas de psoriasis léger [23]. Les patients psoriasiques et hypertendus présentent également une prévalence élevée de rhumatisme psoriasique [24].

Dans notre série, 2 patients sont hypertendus (5,5%).

5. Psoriasis et syndrome métabolique

Le syndrome métabolique constitue une entité clinico-biologique définie par l'OMS en 1998, le NCEP-ATP III (*National Cholesterol Education / Program-Adult Treatment Panel III*) en 2001 et 2005 [25]. Il est retenu si 3 des 5 critères suivants sont retrouvés :

- tour de taille > 88 cm chez la femme, 102 cm chez l'homme;
- HDL-c < 0.40 g/l chez l'homme, <0.50 g/l chez la femme;
- triglycérides à jeun \geq 1.50 g/l ;
- pression artérielle \geq 130/85 mmHg;
- glycémie \geq 1.10 g/l.

La prévalence du syndrome métabolique chez les patients psoriasiques varie entre 20 à 50% [25]. Dans une récente méta-analyse, le risque de développer un syndrome métabolique chez un patient psoriasique est de 2,02 [25, 26, 27, 28].

Il existe également une association significative entre la sévérité du psoriasis (PASI) et la prévalence du syndrome métabolique. Dans une méta-analyse, le risque relatif de syndrome métabolique est de 1,22 en cas de psoriasis léger, 1,56 en cas de psoriasis modéré et 1,98 en cas de psoriasis sévère [29].

Les patients psoriasiques présentent une prévalence élevée d'obésité abdominale (Odds ratio : 2,1-3,8), d'hypertension artérielle (Odds ratio: 1.2-2.6), et de diabète (Odds ratio : 1.2-4.6) en comparaison avec le groupe témoin non psoriasique [26].

Le syndrome métabolique expose à un risque plus élevé de toxicité hépatique en cas de traitement par méthotrexate comparé à un traitement par sécukinumab [30]. Dans notre série, 5 patients présentent un syndrome métabolique (13,8%).

Référence	Protocole	Cohorte population	Risque relatif
Armstrong W . el al (2013) [27]	Méta-analyse (12 études)	41853 Ps	2.26 (95% CI, 1.70-3.01)
Singh el al. (2017) [31]	Méta-analyse (35 études observationnelles)	46,714 Ps	2,14 (95% CI 1.84–2.48)
Qiao J. el al. (2020) [26]	Méta-analyse (22 études)	137,053 Ps	2.02 (95% IC 1.67–2.43)

Tableau VI : Psoriasis et syndrome métabolique

6. Psoriasis et obésité :

L'obésité constitue une comorbidité fréquente associée au psoriasis. Elle se définit par un indice de masse corporel supérieur ou égale à 30.

Dans une étude prospective récente incluant 78626 femmes suivies pendant 14 années, le risque relatif de développer un psoriasis était de 1,48 chez les femmes présentant un indice de masse corporel compris entre 30,0 et 34,9 et 2,69 en cas d'obésité sévère (indice de masse corporel supérieur à 35) [32].

Par ailleurs, l'étude de Castado et al. a noté qu'une réduction du poids de 12 kg chez les patients psoriasiques obèses entraînent une diminution de 50 à 75% du PASI et une amélioration de la sévérité du psoriasis [33].

L'obésité augmente le risque d'hépatotoxicité chez les patients psoriasiques traités par méthotrexate [34]. Il est donc nécessaire de surveiller le bilan hépatique de façon rapprochée.

L'obésité est également associée à une mauvaise réponse à certaines biothérapies (ustekinumab , adalimumab). Dans une méta-analyse, le risque d'échec de traitement par anti TNF alpha est augmenté de 57% chez les patients obèses psoriasiques (Odds ratio : 1,57) [35].

Dans notre étude, 7 (13,5%) patients sont obèses (IMC ≥ 30 kg/m²).

7. Psoriasis et stéatose hépatique non alcoolique (SHNA) :

La stéatose hépatique non alcoolique (SHNA) est une comorbidité fréquente chez les patients psoriasiques avec une prévalence variant entre 17,4 à 47% [36]. Le sexe masculin, l'obésité, l'alcool, la sévérité du psoriasis et le score PASI sont des facteurs de risque associés à une atteinte hépatique [37].

Dans notre série, 6 patients présentent une stéatose hépatique.

8. Psoriasis et tabagisme

Il existe une forte prévalence de tabagisme chez les patients psoriasiques avec un risque relatif de 1,78 selon une méta-analyse. Le risque de développer un psoriasis est de 1,81 chez les patients qui consomment 1 à 14 cigarettes par jour et de 2,29 lorsque la consommation dépasse 25 cigarettes par jour [38].

Le stress oxydatif lié au tabagisme peut agir sur la sévérité du psoriasis évaluée par le score PASI [39]. Dans une étude cas-témoins menée en Tunisie (153 patients psoriasiques vs 206 témoins), la moyenne du PASI est statistiquement plus élevée chez les fumeurs ($p= 0,008$) [40].

Le tabagisme n'aurait pas d'impact sur la réponse thérapeutique des traitements systémiques. En effet, selon une étude récente multicentrique prospective sur 1264 patients psoriasiques, 715 patients dans le groupe fumeurs (60,6%) ont atteint le PASI 75 à la semaine 12 comparé à 358 patients dans le groupe non-fumeurs (63,7%) [41]. Ces données sont similaires après 3, 6 et 12 mois de traitement, ce qui rejoint nos résultats.

Dans notre série, 13 patients sont fumeurs (36,1%) avec une moyenne de 9,59 paquets-années. Le tabagisme n'est pas un facteur prédictif de mauvaise réponse au méthotrexate ($p= 0,540$).

9. Psoriasis et alcool :

L'alcool ou éthanol a des propriétés pro-inflammatoires et altère la barrière cutanée ce qui favorise la prolifération kératinocytaire et l'activation lymphocytaire.

Dans une méta-analyse, plusieurs études ont mis en évidence une consommation d'alcool élevée chez les patients psoriasiques en comparaison avec le groupe témoin. Dans une étude de Jankovic et al., le risque relatif de psoriasis est de 2,55 chez les patients alcooliques [42]. Néanmoins, il est difficile de conclure que l'alcool est un facteur de risque de psoriasis puisqu'il peut être considéré comme une conséquence de cette pathologie entraînant dépression et addiction.

Par ailleurs, l'alcool augmente également l'hépatotoxicité limitant ainsi l'usage des traitements systémiques conventionnels [43]. Dans notre série, la consommation d'alcool n'est pas rapportée par nos patients.

10. Psoriasis et troubles psychiatriques :

Les comorbidités psychiatriques sont fréquentes au cours du psoriasis. Les comorbidités les plus fréquemment rapportées sont les troubles du sommeil et les troubles sexuels. Rieder et al. souligne une prévalence de troubles sexuels pouvant atteindre 71,3% des patients psoriasiques [44].

Les patients psoriasiques présentent un risque élevé de dépression (risque relatif:1.57) et d'anxiété (risque relatif: 2.91) [45]. Dans une large étude multicentrique, 12,7% des patients psoriasiques rapportent avoir eu des idées suicidaires soit un risque relatif de 1,94 comparé au groupe témoin. Un risque élevé de schizophrénie est noté chez les patients psoriasiques (risque relatif : 1,41) [46]. Des troubles bipolaires et des conduites addictives (drogues, tabagisme et alcool) sont également observés en association avec le psoriasis [46].

Dans notre série, 3 patients sont suivis pour un syndrome dépressif.

11. Psoriasis et maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI):

Selon une méta-analyse, la prévalence des MICI est estimée à 1,2% chez les patients psoriasiques (0,7% pour la maladie de Crohn et 0,5% pour la rectocolite hémorragique) [47]. Le psoriasis est significativement associé à la maladie de Crohn (odds ratio : 2,2) et à la colite ulcéreuse (odds ratio : 1,6) [48]. Le psoriasis et les MICI présentent en commun un même gène de susceptibilité sur le chromosome 16q pouvant expliquer cette association.

Par ailleurs, Selon une méta-analyse incluant 18 études, le risque relatif de développer une maladie coeliaque chez les patients psoriasiques est de 2,16 [48 49].

Une consultation chez le gastro-entérologue est donc nécessaire en cas de troubles digestifs chez ces patients. Nous ne notons pas de maladies inflammatoires chroniques intestinales chez nos patients.

12. Rhumatisme psoriasique :

Le rhumatisme psoriasique est noté chez 10 à 30% des patients atteints d'un psoriasis cutané. Il s'agit d'un rhumatisme inflammatoire polymorphe, avec une atteinte à la fois périphérique et axiale responsable de destructions sévères des articulations périphériques [50].

L'atteinte périphérique comprend l'oligoarthrite asymétrique, la polyarthrite, la monoarthrite, l'arthrite mutilante et l'atteinte isolée des interphalangiennes distales. L'atteinte axiale se caractérise par des rachialgies inflammatoires prédominant au niveau cervico-dorsal et une atteinte sacro-iliaque peu symptomatique et asymétrique.

L'atteinte enthésopathique est fréquente chez les jeunes patients , à type d'épicondylite, de tendinite calcanéenne et de calcanéite.

Il existe des critères diagnostiques afin de différencier le rhumatisme psoriasique des autres rhumatismes inflammatoires (critères CASPAR) décrits ci-dessous [50].

Critères de classification diagnostique CASPAR : Classification Criteria for Psoriatic Arthritis	
Atteinte rhumatologique inflammatoire périphérique, axiale ou enthésitique	
ET Score d'au moins 3 points sur les critères suivants :	
- Psoriasis actuel	2
- Antécédent de psoriasis ou histoire familiale de psoriasis (1 ^{er} ou 2 nd degré)	1
- Psoriasis unguéal à l'examen (onycholyse, ponctuation unguéale ou hyperkératose)	1
- Absence de Facteur Rhumatoïde	1
- Dactylite actuelle ou antécédent de dactylite constatée par un rhumatologue	1
- Aspect radiologique de construction osseuse juxta-articulaire sur les radios des mains et des pieds(excluant les ostéophytes)	1

Figure 8: critères de classification CASPAR

Dans notre série, le rhumatisme psoriasique est noté chez 5 patients.

13. Psoriasis et atteinte oculaire :

L'incidence des manifestations ophtalmologiques au cours du psoriasis varie entre 10 à 58 %, elles sont représentées par le syndrome sec, l'uvéite, la conjonctivite, la blépharite et la cataracte [51].

L'uvéite est décrite chez 7 à 25% des patients psoriasiques et touche essentiellement les patients qui présentent un rhumatisme psoriasique ou un psoriasis pustuleux ; Dans l'étude de Paiva el al., 67% des patients qui présentent un rhumatisme psoriasique et une uvéite ont un profil génétique HLA-B27. L'uvéité est bilatérale, sévère et chronique au cours du psoriasis [52].

La cataracte est décrite dans le psoriasis ; le traitement par la photothérapie et l'usage de la corticothérapie au long cours peuvent favoriser sa survenue. En

effet, les patients psoriasiques recevant plus de 200 séances d'UVB thérapie à spectre étroit ont un risque élevé de cataracte avec un risque relatif à 2.933 [53].

Par ailleurs, il a été clairement démontré dans une étude une association entre la sévérité du psoriasis (score PASI) et l'atteinte oculaire. Ainsi, les patients psoriasiques avec une blépharite ont tendance à présenter un score PASI léger alors que les patients psoriasiques avec une kératite présentent un score PASI modéré à sévère [54].

D. Physiopathologie et implications thérapeutiques :

La physiopathologie du psoriasis n'est pas complètement élucidée. Plusieurs facteurs interviennent : des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux.

1. Physiopathologie :

a. Facteurs génétiques :

Plus d'une vingtaine de locus de susceptibilité génétique au psoriasis ont été mis en évidence nommé PSORS [55] (Psoriasis Susceptibility ou locus de susceptibilité au psoriasis) notamment :

- HLA-C (allèle HLA-Cw6) situé sur le locus de susceptibilité Psors 1 (Psoriasis Susceptibility 1) qui prédispose au développement d'un psoriasis à un âge précoce.
- Gènes associés à l'immunité innée : IL-36RN (antagoniste du récepteur à l'interleukine 36) et CARD14 (impliqués dans l'activation de la voie NF-κB) qui interviennent dans le psoriasis pustuleux.

- Gènes associés à l'immunité acquise : IL12B, IL23A et l'IL23R codant pour des sous-unités de l'interleukine-12 et de l'interleukine-23 [56].
- La voie JAK impliquée dans la voie de signalisation de l'IL23R ; les inhibiteurs JAK sont actuellement en cours d'essai dans le traitement du psoriasis.
- Les autoantigènes (LL37, ADAMTSL5 , kératine 17) impliqués dans la modulation de la réponse immune Th17 (sécrétion de cytokines et d'interleukines 17, 21 et 22) [57].
- NFKBIA, TNIP1 et TRAF3PI2 (protéines inhibitrices) intervenant dans la voie de signalisation du NF- κ B [58]. Le facteur nucléaire NF- κ B régule l'expression de nombreux gènes codant pour des cytokines inflammatoires impliqués dans le psoriasis (interleukine 17 et TNF alpha).
- MicroARN (miR-31 , miR-21, miR-126, and miR-143) intervenant dans l'activation de la voie de signalisation du NF- κ B et des cellules endothéliales [59].
- La délétion des gènes LCE3B et LCE3C entraînent une hyperexpression du LCE3A codant pour les peptides antimicrobiens. Les peptides antimicrobiens tels que les β -défensines, S100 et cathelicidine à activité pro-inflammatoire interviennent lors du phénomène de koebner [60].

b. Facteurs immunologiques:

Les cellules dendritiques sont des cellules présentatrices d'antigènes capables d'activer les lymphocytes T naïfs sur le site lésionnel et de synthétiser

plusieurs cytokines inflammatoires (interféron gamma, interleukine 2, TNF alpha, interleukine 12 et 23). Ces cytokines induisent la différenciation des lymphocytes T CD4 en cellules effectrices (lymphocytes Th1, Th17 et Th22) et leur prolifération. Il s'en suit une production accrue de chimiokines et cytokines. Les lymphocytes Th1 produisent l'interféron gamma et le TNF alpha, les lymphocytes Th17 sécrètent les interleukines 17 et 22 ce qui favorise la prolifération des kératinocytes, le recrutement des polynucléaires neutrophiles et l'angiogenèse. Les kératinocytes synthétisent des peptides antimicrobiens, des facteurs de croissance et des chémokines amplifiant ainsi la réponse inflammatoire locale.

Les cytokines libérées induisent l'activation de médiateurs impliqués dans l'angiogenèse (VEGF) responsable du remodelage vasculaire au sein des lésions de psoriasis [61].

c. Facteurs environnementaux :

Des facteurs comme les traumatismes (phénomène de Koebner), les infections, le stress, les facteurs psychologiques (chocs émotifs), certains médicaments et l'alcool peuvent déclencher un épisode initial de psoriasis chez les individus ayant une prédisposition génétique [62, 63]. Les médicaments impliqués dans le développement ou l'aggravation du psoriasis sont : les bêtabloquants, les antipaludéens de synthèse, le lithium, , les interférons, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les cyclines, la terbinafine , l'imiquimod, les sartans et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion [64].

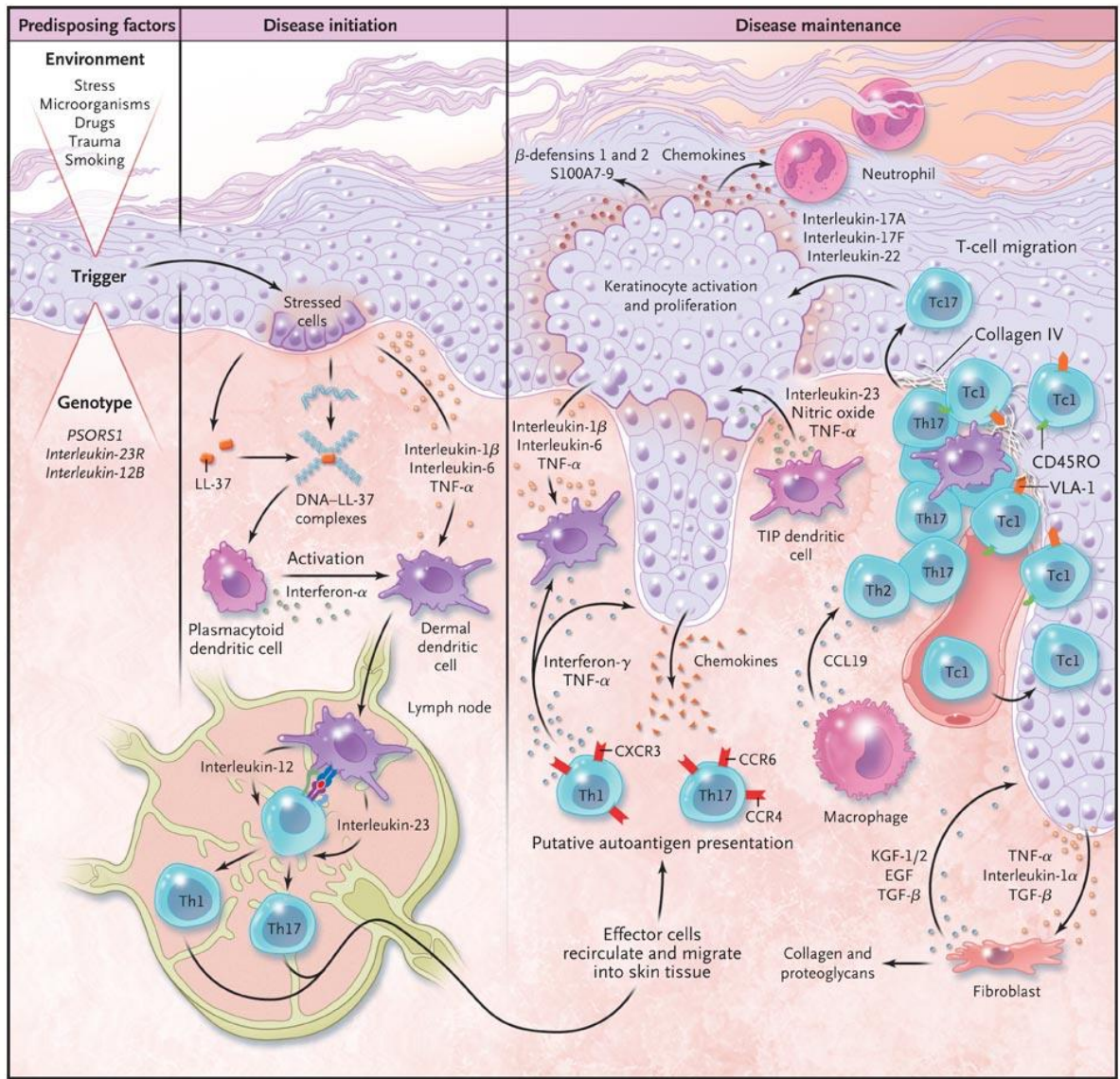


Figure 9: Physiopathologie du psoriasis [61]

2. Implications thérapeutiques :

La stratégie thérapeutique dépend de la forme clinique et de la sévérité du psoriasis.

a. Traitements locaux [56]:

Les traitements topiques sont utilisés seuls ou de façon combinés dans le psoriasis léger (surface cutanée atteinte inférieure à 10%).

❖ Émollients :

Ils sont utilisés en cas d'irritation cutanée induite par certains traitements topiques (acide salicylique, dérivés de la vitamine D), au cours de la photothérapie et dans le traitement d'entretien du psoriasis.

❖ Kératolytiques :

L'acide salicylique et l'urée sont les deux principes actifs les plus utilisés. L'acide salicylique est utilisé à une concentration comprise entre 2 et 20% (selon le degré d'hyperkératose, la surface à traiter et l'âge du patient) dans un excipient gras (vaseline, cold crème). L'urée est administrée à des concentrations de plus de 10% en cas de lésions kératosiques.

❖ Dermocorticoïdes :

Ils sont indiqués dans le traitement du psoriasis en plaques (forme galénique en pommade), du psoriasis des plis (crème) et du cuir chevelu (lotion et gel). Ils sont prescrits en traitement d'attaque durant la phase aigüe jusqu'à disparition complète des lésions. Un traitement proactif avec un dermocorticoïde ou calcipotriol ou inhibiteur de la calcineurine à raison de 2 fois par semaine peut être administré pour diminuer le risque de récurrence. Les principaux effets

indésirables des dermocorticoides sont l'atrophie cutanée, les dermatoses inflammatoires faciales, les infections cutanées (bactériennes, virales...) et les effets indésirables oculaires (cataracte, glaucome) [56].

❖ **Analogues de la vitamine D :**

Les principes actifs sont: le calcitriol (Silkis), calcipotriol (Daivonex) ou le talcacitrol (Apsor). Leur efficacité est modérée s'ils sont utilisés en monothérapie. La spécialité Daivobet associe de la bétaméthasone et du calcipotriol, elle est privilégiée dans le traitement d'attaque du psoriasis du cuir chevelu [56].

❖ **Inhibiteurs de la calcineurine :**

Cette classe de médicaments comprend le tacrolimus, le pimécrolimus et le sirolimus. Elle est utilisée dans le traitement du psoriasis du visage, des zones génitales et des plis avec une bonne tolérance. Les inhibiteurs de la calcineurine peuvent être prescrits seuls en traitement d'attaque ou en traitement proactif en relais avec les dermocorticoides [56].

❖ **Rétinoides topiques :**

Il existe en gel à 0,1% et 0,05%. Il est prescrit à raison d'une application par jour en association ou non avec les dermocorticoides [55].

❖ **Crisaborole topique [65] :**

Le crisaborole 2% est commercialisé aux États unies (Eucrisa). Dans une étude randomisée, il est prescrit dans le traitement du psoriasis ano-génitale, psoriasis des plis et du visage. 66% des patients ont présenté une amélioration clinique après 1 mois de traitement dans le groupe crisaborole contre 9% dans le groupe placebo ($P = 0.0011$) [64].

b. Traitements systémiques :

Un traitement systémique est recommandé en cas de :

- Psoriasis « modéré à sévère » avec une surface cutanée atteinte > 10 % , score PASI > 10 et/ou un DLQI > 10.
- Psoriasis avec des répercussions sur la qualité de vie du patient.
- Psoriasis localisé mais non contrôlé par un traitement local avec une altération fonctionnelle importante (atteinte unguéale ou de zones à fort impact psychologique dont les paumes et plantes des pieds, organes génitaux, cuir chevelu, visage et plis).

Les recommandations suivantes sont résumées dans le schéma ci-dessous.

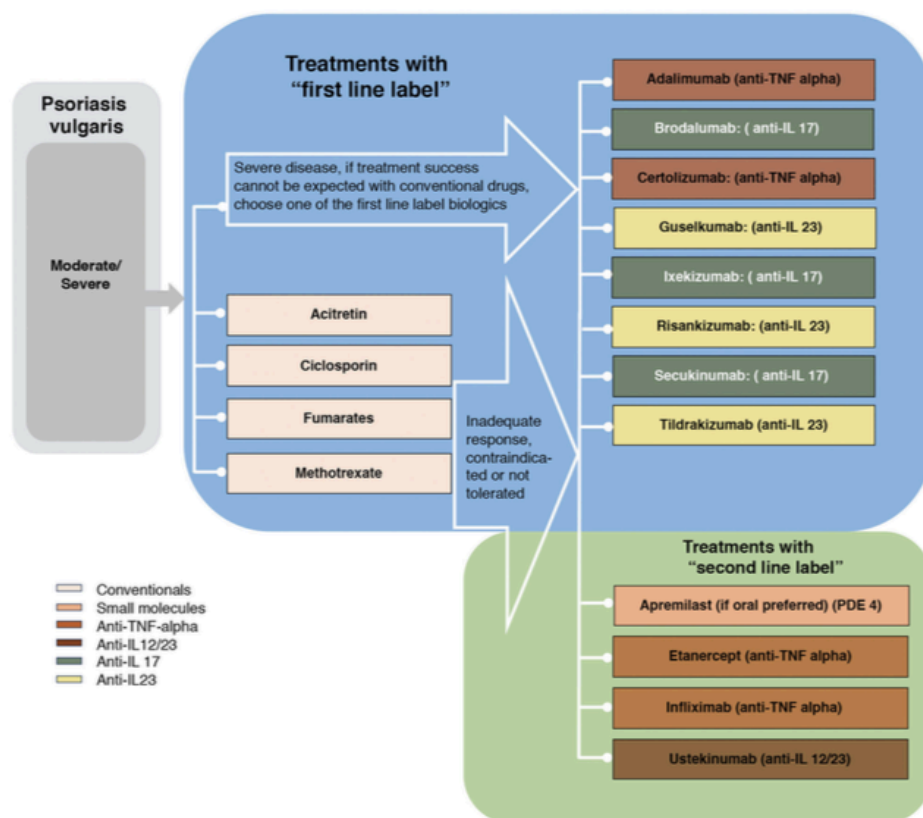


Figure 10: Recommandations du traitement du psoriasis modéré à sévère [66]

❖ **Photothérapie :**

La photothérapie UVB à spectre étroit permet une rémission durable, un potentiel carcinogène faible et présente une meilleure efficacité comparé à l'UVB à spectre large. Le traitement d'attaque consiste en 3 séances par semaine pendant 2 à 3 mois suivie de 2 séances par semaine en traitement d'entretien.

Le traitement par PUVA-thérapie repose sur l'usage d'un psoralène administré par voie orale ou locale avant l'irradiation par les UVA. La PUVA est plus efficace que la photothérapie UVB mais expose à un risque carcinogène au long cours [66].

❖ **Ciclosporine :**

Dans une étude randomisée comparant le méthotrexate et la ciclosporine, 72% des patients psoriasiques ont réduit considérablement leur score PASI à S12 dans le groupe ciclosporine contre 58% dans le groupe méthotrexate [67]. Dans une étude récente multicentrique sur 196 patients, seuls 40% des patients étaient bon-répondeurs à la ciclosporine, soulignant ainsi son efficacité limitée [68]. La dose recommandée est de 2,5 à 3 mg/kg/j par voie orale. La durée de prescription de ciclosporine ne doit pas dépasser 2 ans vu le risque de néoplasie, d'infection sévère, d'insuffisance rénale et d'hypertension artérielle.

❖ **Rétinoides:**

▪ **Acitrétine**

Il est indiqué dans le traitement du psoriasis pustuleux, l'érythrodermie psoriasique et le psoriasis palmo-plantaire. La posologie recommandée est de 0,3 à 0,5 mg/kg/j. Les effets secondaires sont multiples et dominés par le risque tératogène, de dyslipidémie et de sécheresse cutanéomuqueuse [66].

- **Isotrétinoïne :**

Deux études cliniques randomisées ont décrit le bénéfice de ce médicament à la dose de 0,5 mg / kg / jour en combinaison avec la photothérapie UVB à spectre étroit (NB-UVB) ou à la photo-chimiothérapie UVA, pour le traitement du psoriasis en plaques étendu, réduisant ainsi le nombre de séances de photothérapie [69, 70]. Dans certains cas isolés de la littérature, l'isotrétinoïne est rapporté dans le traitement du psoriasis pustuleux avec une bonne évolution [71]. La dose administrée est de 1,5 à 2 mg/kg/jour.

- **Biothérapie:**

La biothérapie est indiquée en cas d'échec, d'intolérance aux traitements classiques dont la photothérapie et le méthotrexate. Les principales classes thérapeutiques de biothérapie actuellement disponibles sont les inhibiteurs du TNF, les inhibiteurs des interleukines 12 et 23, les inhibiteurs de l'interleukine 17 et les inhibiteurs de l'interleukine 23 [72].

- ❖ **Inhibiteurs du TNF :**

- **Ertanercept :**

Dans une étude, 47% des patients psoriasiques sous ertanercept ont atteint le PASI 75 à S12 contre 5% dans le groupe placebo [72].

- **Adalimumab:**

Dans l'étude REVEAL, 71% des patients traités par adalimumab ont atteint le PASI 75 à S12 contre 7% du groupe placebo [73].

- **Infliximab :**

Dans l'étude SPIRIT, les patients ayant obtenu une réponse PASI 75 à la semaine 10 est de 87,9% dans le groupe infliximab 5 mg/kg contre 5,9% dans le groupe placebo [74].

- ❖ **Inhibiteurs de l'interleukine 17 :**

- **Secukinumab (Cosentyx):**

Dans une étude randomisée phase 3, une réduction de 90% du PASI est notée chez 72,5% des patients sous secukinumab 300 mg à la semaine 12 contre 2,4% dans le groupe placebo [75]. Au Maroc, le prix d'un stylo pré-rempli de Cosentyx 150 mg est de 11 600 dirhams (prix hospitalier).

- **Brodalumab (Kyntheum):**

Dans les essais cliniques de phase 3, un blanchiment complet des lésions est noté chez 42% des patients à la semaine 12 dans le groupe brodalumab contre 1% dans le groupe placebo [76].

- **Ixekizumab (Talz) :**

Dans une étude randomisée phase 3, la réduction du PASI à 90% est notée chez 81,8% des patients sous ixekizumab à S8 contre 3,9% dans le groupe placebo [77].

- ❖ **Inhibiteurs de l'interleukine 23 :**

- **Tildrakizumab (Ilumetri):**

Il est efficace et bien toléré chez les patients psoriasiques présentant un syndrome métabolique selon une étude récente [78].

▪ **Risankizumab (Skyrizi) :**

Il a été démontré que le Risankizumab (Skyrizi) est plus efficace que le Secukinumab en termes de pourcentage de répondeurs PASI 90 à la semaine 52 (86,6% vs 57,1%) [79].

▪ **Guselkumab (Tremfya) :**

Dans l'étude clinique de phase 3, il a été démontré une efficacité supérieure du Guselkumab (Tremfya) comparé au Secukinumab [80].

❖ **Inhibiteurs des interleukines 12 et 23 (Ustekinumab/Stelara):**

Dans une étude randomisée, 67,1% des patients psoriasiques sous ustekinumab (45 mg) ont atteint le PASI 75 au troisième mois contre 3,1% dans le groupe placebo [81]. Au Maroc, le prix d'une seringue pré-remplie d'ustekinumab (Stelara) est de 31822 dirhams (prix hospitalier).

La posologie des principales classes thérapeutiques de biothérapie est résumée dans le tableau ci-dessous.

Molécule - nom commercial Biosimilaires*	Année de remboursement en dermatologie	Mécanisme d'action	Demi-vie	Schéma d'induction	Schéma d'entretien
Etanercept - Embrel® <i>Benepali®, Erelzi®, Lifmior®</i>	2006	Anti-TNFalpha Protéine de fusion	70h	SC 25mg x2 ou 50mg S0	25mg x 2 ou 50mg 1x/ S
Infliximab- Remicade® <i>Inflextra®, remsima®</i>	2008	Anti-TNFalpha Ac chimérique	8-9,5j	IV 5mg/kg S0 puis S2,S6	5mg/kg 1x/ 8S
Adalimumab- Humira® <i>Amgevita®, Cyltezo®, Imraldi®, Solymbic®</i>	2008	Anti-TNFalpha Ac humain	14j	SC 40mg x2 S0 puis 40mg S1	40mg 1x/ 2S
Ustekizumab (Stelara®)	2010	Anti- IL12/23 Ac humain	21j	SC 45mg S0,S4 (90mg si >100kg)	45mg (ou 90mg) 1x/12S
Secukinumab (Cosentyx®)	2015	Anti-IL17A Ac humain	27j	SC 150mg x2 S0 S1,S2,S3,S4	150mg x2 1x/4S
Ixekizumab (Taltz®)	2017	Anti-IL 17 Ac humanisé	13j	SC 80mg x2 S0 puis 80 mg S2,S4,S6,S8,S10,S12	80mg 1x/4S
Brodalumab (Kyntheum®)	2018	Anti-IL17RA Ac humain	10.9j	SC 210mg S0,S1,S2	210mg 1x/2S
Guselkumab (Tremfya®)	2019	Anti-IL 23 Ac humain	17j	SC 100mg S0, S4	100mg 1x/8S

Tableau VII : Biothérapie dans le psoriasis [72]

Au Maroc, le secukinumab (Cosentyx) et l'ustekinumab (Stelara) sont disponibles. Néanmoins, ils sont peu utilisés en raison de leur coût onéreux et leur remboursement limité, ce qui confère au méthotrexate une place privilégiée dans l'arsenal thérapeutique du psoriasis dans notre contexte.

E. Psoriasis et méthotrexate :

1. Le méthotrexate :

a. Mécanisme d'action :

Introduit depuis 1950, le méthotrexate est indiqué dans le traitement du psoriasis depuis 1958. Les mécanismes d'action de cette molécule sont nombreux et ne sont pas complètement élucidés.

Le méthotrexate est un antagoniste du folate qui bloque la synthèse de l'ADN en inhibant la synthèse de nucléotides puriques et pyrimidiques (thymidine). Il agit ainsi lors de la phase S du cycle cellulaire et bloque ainsi la prolifération cellulaire. Il stimule également la production d'adénosine par les monocytes qui inhibe à leur tour le recrutement des neutrophiles et l'expression des cytokines inflammatoires, conférant ainsi au méthotrexate des propriétés antiprolifératives et anti-inflammatoires [82].

Le méthotrexate peut également diminuer l'adhérence et la chimiotaxie des cellules inflammatoires en agissant sur l'E-sélectine et la molécule ICAM1 impliquées dans la migration cellulaire.

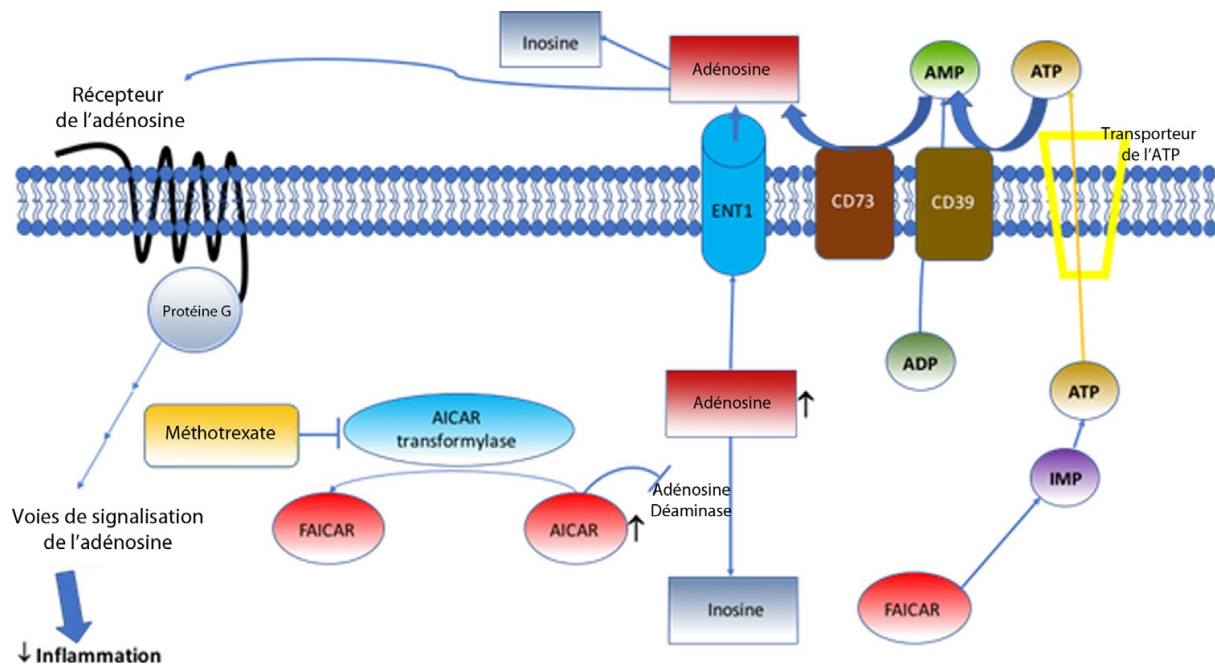


Figure 11: Effets du méthotrexate sur l'adénosine [82]

b. Pharmacocinétique :

Le méthotrexate se lie à l'albumine. Il présente une bonne diffusion tissulaire. Sa demi-vie est de 6 à 8 heures et peut persister dans la circulation sanguine pendant 30 à 40 jours. Il présente un cycle entéro-hépatique et est éliminé sous forme de 7 hydroxy-méthotrexate par voie rénale. Les patients avec une insuffisance rénale présentent un risque plus élevé de toxicité hématologique lié au méthotrexate d'où la nécessité d'une surveillance biologique [82].

La toxicité du méthotrexate peut être également augmentée en cas de prise concomitante de médicaments ayant une haute affinité pour l'albumine tels que les salicylates, sulfamides, phénytoïne, certains antibiotiques (pénicilline, tétracyclines, chloramphénicol, triméthoprime) [83]. La liste des médicaments pouvant interférer avec le méthotrexate est citée dans le tableau ci-dessous.

Médicaments	Type d'interaction
Colchicine, ciclosporine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, pénicillines, probénécide, sulfamides	Diminution de l'élimination rénale du méthotrexate
Chloramphénicol, cotrimoxazole, agents cytostatiques, éthanol, anti-inflammatoires non stéroïdiens, pyriméthamine, sulfamides	Augmentation du risque d'aplasie médullaire et de toxicité gastro-intestinale
Barbituriques, cotrimoxazole, phénytoïne, probénécide, anti inflammatoires non stéroïdiens, sulfamides	Interaction avec l'albumine
Éthanol, leflunomide, rétinoïdes, tétracyclines	Augmentation de la toxicité hépatique

Tableau VIII : Liste des principaux médicaments pouvant interférer avec le méthotrexate [83]

2. Modalités de prescription du méthotrexate :

a. Indication :

Le méthotrexate est indiqué dans le traitement du psoriasis modéré à sévère avec une surface cutanée > 10 % , score PASI > 10 et/ou un DLQI > 10 ou en cas de psoriasis avec une altération fonctionnelle importante.

Les données de la littérature concernant la prescription du méthotrexate retrouve un score PASI initial compris entre $13,1 \pm 7,8$ et $18,1 \pm 10,07$ selon les études [84 ; 89]; Le DLQI initial est entre $12,8 \pm 6,2$ et $12,9 \pm 7,7$. La surface cutanée atteinte est comprise entre $20 \pm 11,7\%$ et $32,4 \pm 20,6\%$ [84, 85, 89, 90].

Dans notre série, le score DLQI initial est comparable aux données de la littérature. En revanche, le score PASI ($30,04 \pm 19,14$) et la surface cutanée atteinte sont élevés chez nos patients.

Ces scores de sévérité (PASI et surface cutanée) sont des facteurs prédictifs de bonne réponse au traitement par méthotrexate à la semaine 12 dans notre série.

b. Bilan pré-thérapeutique :

Le bilan pré-thérapeutique comprend l'hémogramme, le bilan rénal et hépatique, les sérologies hépatite B, hépatite C et VIH, la radiographie de thorax, la β HCG chez la femme en âge de procréer, l'albuminémie (notamment chez le sujet âgé) et le dosage du procollagène III (s'il est disponible). Selon le contexte, une échographie abdominale sera demandée à la recherche d'affection hépatique [66].

Le méthotrexate est tératogène. La contraception est obligatoire durant le traitement. En cas de désir de grossesse chez la femme, la contraception doit être poursuivie jusqu'à la fin du cycle suivant l'arrêt du méthotrexate. Chez l'homme, la conception est conseillée 3 mois après l'arrêt du traitement.

c. Contre-indications [66] :

Les contre-indications absolues au méthotrexate sont : une infection sévère, insuffisance rénale sévère (DFG < 20 ml/min), grossesse/allaitement, anomalies hématologiques, alcoolisme et immunodépression.

Les contre-indications relatives au méthotrexate sont : un antécédent d'hépatite, obésité (IMC > 30), diabète, un antécédent de néoplasie, une insuffisance hépatique ou rénale (DFG > 20 ml/min) et désir de grossesse.

Les vaccins vivants sont contre-indiqués (BCG, fièvre jaune...). Les vaccins recommandés sont le DTP, le vaccin anti-pneumocoque et le vaccin contre la grippe.

d. Voie d'administration :

Le méthotrexate peut être administré soit par voie orale (comprimé de 2,5 mg ou 10 mg), par voie sous-cutanée ou par voie intramusculaire.

Par voie orale, la biodisponibilité de la molécule est réduite. Par voie intramusculaire, l'absorption du méthotrexate est complète et immédiate mais une douleur au site d'injection est souvent rapportée. La voie sous cutanée serait donc à privilégier [86].

En effet, selon une étude récente prospective, 100 patients atteints de psoriasis sévère ont été randomisés en 2 groupes. Le groupe A ($n = 50$) a reçu le méthotrexate par voie orale (0,3 mg/kg/j) et le groupe B ($n = 50$) a reçu le méthotrexate par voie sous cutanée. À la semaine 12, le nombre de patients qui ont atteint le PASI 90 était plus important dans le groupe B (39/50, 78%) versus groupe A (31/50, 62%; $p = 0.08$) avec un délai de guérison significativement court dans le groupe B ($p < 0.001$) [87]. Le pourcentage de patients qui ont réduit leur score DLQI était significativement élevé dans le groupe B ($p = 0.003$). De plus, les effets indésirables digestifs (nausées, anorexie) étaient fréquemment rapportés avec le traitement par voie orale dans cette étude.

La voie sous cutanée permet donc une meilleure observance thérapeutique et une meilleure biodisponibilité du traitement comparé à la voie orale.

Au Maroc, le prix d'un flacon de méthotrexate injectable 25 mg (METHOTREXATE BIODIM) est de 94,10 dirhams soit en moyenne 750 dirhams pour une année de traitement. Une nouvelle spécialité à base de méthotrexate est commercialisée depuis 2021 (QUINUX) au prix hospitalier de

96,90 dirhams (Quinux 15 mg/0,6 ml). La forme orale n'est pas disponible au Maroc.

Aux États unis, le méthotrexate par voie orale coûte 338 dollars par an alors que le méthotrexate injectable coûte 138,68 dollars par an ($P < 0.001$) [88].

e. Dose d'initiation :

Selon les recommandations internationales [66], la dose initiale recommandée est de 15 mg par semaine. Cette dose peut être augmentée à 25 mg par semaine en cas de réponse insuffisante. Une dose test entre 2,5 et 10 mg peut être proposée chez le sujet âgé afin de dépister une pancytopénie idiosyncrasique (complication exceptionnelle et redoutable); elle n'est plus réalisée en pratique quotidienne.

Dans la littérature, la prescription du méthotrexate est mal codifiée et diffère selon les études. Dans l'étude prospective randomisée de Warren et al. incluant 120 patients, une dose de départ à 17,5 mg/semaine en sous cutanée est administrée, la dose est augmentée à 22,5 mg/semaine en cas de réponse insuffisante. À la semaine 16, le PASI 75 est atteint chez 41% des patients sous méthotrexate contre 10% dans le groupe placebo [89].

Dans une cohorte prospective menée sur 256 patients dans 25 centres du Groupe d'Études Multicentrique (GEM) de Resopso en France, une meilleure efficacité du méthotrexate à la semaine 12 et 16 est objectivée lorsque la dose cumulée du méthotrexate le premier mois se situe entre 60 et 75 mg ($p < 0,0001$) et lorsque la dose du méthotrexate à la semaine 12 et 16 est supérieure ou égale à 20 mg par semaine ($p = 0,005$) [90].

Dans une étude tunisienne incluant 21 patients, de faibles doses de méthotrexate sont administrées variant de 7,5 à 12,5 mg/semaine avec une bonne réponse clinique ; 62% des patients ont présenté un blanchiment complet et 28,5% un blanchiment partiel [91]. Le délai de l'obtention de la rémission clinique n'est pas précisé dans cette étude.

Dans notre série, de faibles doses de méthotrexate sont administrées (≤ 15 mg/ semaine chez 29 patients) avec une dose moyenne de 15 mg/semaine. La dose cumulée le premier mois et la dose du méthotrexate à la semaine 12 ne sont pas associées à une meilleure réponse au traitement.

3. Efficacité du méthotrexate :

a. Évaluation de la réponse clinique :

Dans la littérature, l'efficacité du traitement par méthotrexate est évaluée à la semaine 12 (S12) ou à la semaine 16 (S16) selon l'atteinte du PASI 75. Ce critère est le plus souvent utilisé et il permet de mieux comparer les différentes études.

Selon une méta-analyse récente, une réduction de 75% du PASI est notée chez 45.2% des patients psoriasiques à la semaine 12 (N = 705 patients) contre 4,4% dans le groupe placebo [92].

Selon les différentes séries, le PASI 75 est atteint à S12-S16 dans 24% à 73,3% des cas [67, 89, 92, 93, 94, 95, 96].

Dans l'étude de Pongparit el al., 100 patients psoriasiques sont inclus, une réduction de 75% du PASI est observée chez 26 % des patients à M3, 32,5% à M6 et 45,2% à M12 [96].

Dans l'étude randomisée de Warren et al. de 120 patients, le PASI 75 est atteint chez 37 (41%) patients dans le groupe méthotrexate contre 3 (10%) patients dans le groupe placebo à S16. À S52, une réduction de 75% du PASI est notée chez 45% des patients dont 28% ont atteint le PASI 90 [89].

Dans la série iranienne sur 18 patients, la réduction du PASI de 75% est notée chez 73,3% des cas. Le score PASI est réduit de 16.46 ± 5.29 à l'initiation du traitement à 3.17 ± 2.35 à S12 [95].

Dans notre étude, le PASI 75 à S12-S16 est atteint chez 66,7% des patients. Ces résultats sont supérieurs à ceux de la littérature. En revanche, la réduction de 90% du PASI est notée chez 27% des patients à M12 ce qui est comparable aux résultats de l'étude de Warren et al [89].

Le tableau ci-dessous résume les différentes études publiées avec le pourcentage des patients ayant réduit leur score de PASI de 75% voire de 90%.

Références	Dose du MTX (mg/sem)	Nombre de patients	S12/S16		M6		M9		M12/M13	
			PASI75	PASI90	PASI75	PASI90	PASI75	PASI90	PASI75	PASI90
Pongparit el al. (2018) [96]	5 - 17,5	100	26	N/A	32,5	N/A	N/A	N/A	45,2%	N/A
West el al. (2016) [92]	13,75 (médiane)	705	45,2	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Warren el al. (2017) [89]	17,5-22,5	120	41%	18%	51%	24%	51%	29%	45%	28%
Cabello et al. (2017) [93]	5-15	218	34,4	N/A	44,7	N/A	50	N/A	52,8	N/A
Barker el al. (2011) [94]	15 -20	215	42%	19,1	31	14,9	N/A	N/A	N/A	N/A
Flytstrom el al. (2007) [67]	7,5-15	37	24%	11%	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Akhyani el al. (2010) [95]	7,5 - 20	18	73,3	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Notre série	10-25	36	66,7	11%	69%	16,6%	72%	22 %	83%	27%

Tableau IX : Efficacité du méthotrexate à S12/S16, M6, M9 ET M12 selon le PASI 75 et PASI 90 dans la littérature. (N/A : non précisé)

b. Les Facteurs prédictifs d'une bonne réponse thérapeutique au méthotrexate :

Dans la littérature, il existe peu de données sur les facteurs associés à une efficacité du traitement. Cependant, certains facteurs sont associés à une mauvaise réponse thérapeutique.

3.1 . L'indice de masse corporel :

Il a été mis en évidence dans l'étude rétrospective menée en Thaïlande sur 100 patients psoriasiques qu'un indice de masse corporel élevé (supérieur ou égale à 25 kg/m²) et que l'obésité abdominale peuvent induire une résistance au traitement [96].

Dans notre série, l'obésité n'est pas associée à une mauvaise réponse au traitement.

3.2 Le tabagisme :

Dans une étude multicentrique prospective (1264 cas), le tabagisme n'a pas eu d'impact sur la réponse thérapeutique des traitements systémiques administrés aux patients psoriasiques après 3, 6 et 12 mois de traitement [41].

Dans notre étude, le tabagisme n'est pas un facteur prédictif de mauvaise réponse au méthotrexate.

3.3 Gravité du psoriasis :

Dans une récente étude indienne incluant 126 patients, il a été établi que le score PASI initial, la durée d'évolution du psoriasis et la présence d'un rhumatisme psoriasique ne sont pas associés à une bonne réponse au traitement [97]. Dans notre série, les facteurs de bonne réponse du méthotrexate dépendent du score PASI initial et de la surface cutanée initiale atteinte.

3.4 Atteinte palmo-plantaire :

L'atteinte palmo-plantaire est associée à une bonne réponse au méthotrexate. Dans une étude randomisée, le méthotrexate s'est montré supérieur à l'apremilast dans le traitement du psoriasis palmo-plantaire en terme d'efficacité et de tolérance. 40,5% des patients ont atteint le m-PPPASI 75% à la semaine 16 contre 33,3% des patients dans le groupe apremilast [98]. Le méthotrexate est également comparé à l'acitrétine et à la ciclosporine dans le traitement du psoriasis palmo-plantaire ; les auteurs ont conclu à une efficacité similaire du méthotrexate et de l'acitrétine. Néanmoins, la ciclosporine entraîne une résolution plus rapide des lésions [99].

Dans notre série, l'atteinte palmo-plantaire est associée à une bonne réponse au traitement par méthotrexate, ce qui rejoint les données de la littérature.

4. Supplémentation en acide folique :

L'acide folique prévient l'apparition de troubles gastro-intestinaux et d'anomalies de transaminases, il assure ainsi une meilleure observance thérapeutique et diminue le risque d'interruption de traitement pour intolérance digestive [100]. L'impact de la supplémentation en acide folique sur l'efficacité du traitement a été étudié dans la littérature [101]; les données sont

controversées. Dans une étude incluant 42 patients, les auteurs ne notent pas de différence significative en termes d'efficacité (PASI 75 à S12) entre les patients recevant 5 mg d'acide folique pendant 5 jours et le groupe placebo [102].

Dans une étude randomisée incluant 22 patients, il existe une différence statistiquement significative entre le groupe recevant de l'acide folique 5 mg/j et méthotrexate et le groupe placebo en terme d'efficacité et d'atteinte du PASI 75 à S12 [103] , ceci rejoint également les résultats de l'étude de Chladek et al. [104]. Une diminution de l'efficacité du méthotrexate est également observée si l'acide folinique est administré dans les 2 à 6 heures suivant la dose du méthotrexate [105].

Dans notre étude, une augmentation d'efficacité du méthotrexate à la semaine 12 liée à la prise d'une faible dose d'acide folique est rapportée chez nos patients. Ainsi, la dose moyenne d'acide folique est de 17,6 mg dans le groupe <PASI 75 contre 11,3 mg dans le groupe \geq PASI 75.

Selon les recommandations internationales, le méthotrexate doit être systématiquement associé à l'acide folique à faible dose (5 mg par semaine) 24 heures après la prise du méthotrexate afin de limiter l'apparition d'événements indésirables et d'augmenter l'efficacité du traitement [66].

5. Thérapeutiques associées au méthotrexate :

La photothérapie, la ciclosporine, les rétinoïdes, les biothérapies et les traitements locaux (kératolytiques, dermocorticoïdes) ont été administrés en combinaison avec le méthotrexate [106, 107].

Dans une étude rétrospective sur 35 patients, le méthotrexate est combiné à l'isotrétinoïne dans le traitement du psoriasis sévère en plaques. La dose

moyenne du méthotrexate administrée est de 8,75 mg/semaine et celle d'isotrétinoïne de 42,6 mg/semaine. Une réduction de 75% du PASI est observée chez 29 patients au 8ème mois de traitement [107].

Par ailleurs, dans l'étude de Dang Van et al., le traitement combiné (méthotrexate et photothérapie) est associé à une meilleure réponse que l'usage du méthotrexate seul. Le taux de rechute est plus faible en cas de traitement combiné (42,9%) comparé au groupe méthotrexate en monothérapie (71,4%) [108].

Plus récemment, les traitements biologiques ont été utilisés en association avec le méthotrexate, notamment la combinaison inhibiteurs du TNF et méthotrexate, ce qui empêche le développement d'anticorps anti-médicaments dirigés contre les inhibiteurs du TNF [109]. Dans l'étude randomisée prospective, il a été démontré une efficacité supérieure de l'association du méthotrexate et de l'apremilast dans le traitement du psoriasis palmo-plantaire comparé au méthotrexate en monothérapie [110].

Enfin, selon une méta-analyse, il a été mis en évidence que la combinaison de dermocorticoïdes de forte activité et de kératolytiques (acide salicylique 6%) dans le traitement du psoriasis modéré à sévère est bénéfique et permet de réduire considérablement et rapidement les scores PASI, DLQI et la surface cutanée atteinte [111]. Dans une étude rétro-prospective menée à Fès sur 46 patients [112], le méthotrexate est combiné dans 82,7% des cas à l'acide folique et aux dermocorticoïdes et dans 15,2% des cas aux dermocorticoïdes seuls. Une rémission complète est observée dans 50% des cas. Le délai de guérison n'est pas précisé.

Dans notre étude, le méthotrexate est combiné à un traitement local. Des kératolytiques sont prescrits chez 34 patients et des dermocorticoides chez 2 patients.

6. Méthotrexate et rechute :

Dans la littérature, le taux de rechute est observé dans 36,5 à 100% des cas. Le délai de rechute est de 4 à 12 semaines après arrêt du méthotrexate [113-114-115]. Ces données sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Références	Nombre de patients	Rechute	Délai (semaines)
Singh et al. (2015) [113]	52	19 (36,5%)	12
Sejal H Thakkar et al. (2015)[114]	33	28 (85%)	4 à 8
Karibasappa et al.(1997) [115]	20	20 (100%)	6 à 12
Notre série	36	15 (41,7%)	24

Tableau X : Taux et délai de rechute selon les différentes séries de la littérature

Dans notre série, la rechute est observée chez 15 patients (41,7%). Le délai moyen de rechute est de 24 semaines.

Les facteurs associés à la rechute sont peu étudiés dans la littérature. Le traitement d'entretien et les différents schémas de dégression du méthotrexate peuvent expliquer ces divergences de résultats.

a. Traitement d'entretien :

Dans l'étude de Singh et al. [113], les patients psoriasiques ont reçu un traitement d'entretien pendant 3 mois par méthotrexate à la dose de 0,15 mg/kg/semaine (groupe 1) ou 0,3 mg/kg toutes les 2 semaines (groupe 2) après atteinte du PASI 75 à la semaine 12 sans différence significative en termes de rechute entre ces 2 groupes. En revanche, il existe une différence statistiquement significative entre le groupe contrôle qui a arrêté brutalement le méthotrexate et le groupe 1 ou 2 ($P < 0.001$).

Dans l'étude de Karibasappa et al. [115], le méthotrexate est administré à la dose de 15 mg par semaine jusqu'à rémission complète (4 à 12 semaines) suivi d'un traitement d'entretien à la dose de 5 mg par semaine pendant 8 semaines ; tous les patients ont rechuté 6 à 12 semaines après l'arrêt du traitement.

Ces données rejoignent les résultats de l'étude de Dhir et al. ; 5 patients ont rechuté au bout de 4 à 10 semaines après arrêt brutal du traitement alors que 5 patients sont en rémission sous 5 mg/semaine de méthotrexate [116].

La dose d'entretien est donc nécessaire afin de diminuer le risque de rechute. Elle correspond à la dose minimale efficace comprise entre 5 et 7,5 mg par semaine. Elle est maintenue selon la tolérance clinique et biologique (hépatique et hématologique). Il n'existe pas de consensus sur la durée du traitement d'entretien par méthotrexate [117].

Dans notre étude, la dose d'entretien est adaptée au cas par cas selon l'efficacité et la tolérance du traitement en utilisant la dose minimale efficace. La risque de rechute dépend de la durée de traitement par méthotrexate chez nos patients. Ainsi, nous notons une durée moyenne de traitement par méthotrexate à 12,4 mois dans le groupe rémission contre 9,05 mois dans le groupe rechute.

b. Dose cumulée totale :

Dans une large cohorte évaluant l'usage du méthotrexate par les dermatologues au monde, la dose cumulée totale moyenne est entre $2,0 \pm 0,6$ g, $1,9 \pm 0,7$ g et $3,0 \pm 1,1$ g respectivement en Afrique, Asie et Amérique [118]. Il n'existe pas de lien établi entre dose cumulée totale et rechute dans la littérature [113, 114, 115].

Dans notre étude, il a été mis en évidence une association significative entre la rechute et la dose cumulée totale du méthotrexate. Ainsi, la dose cumulée moyenne totale du méthotrexate est de 777,67 mg dans le groupe rémission et de 473,57 mg dans le groupe rechute.

c. Traitement antérieur au méthotrexate :

Dans une étude française, un traitement antérieur a été administré avant la mise en route du méthotrexate dans des proportions différentes (dermocorticoïdes 71%, photothérapie 50%, rétinoïdes 24,6%, ciclosporine 9,8%). La non utilisation antérieure de la ciclosporine a été associée à une bonne réponse au méthotrexate dans cette étude [90].

Dans notre série, l'utilisation antérieure de la photothérapie est associée à une bonne réponse au méthotrexate avec moins de risque de rechute, sans trouver d'explication à cette différence non observée avec les autres traitements.

7. Tolérance du méthotrexate:

a. Événements indésirables :

Selon une méta-analyse, l'incidence des événements indésirables associés au traitement par le méthotrexate chez les patients psoriasiques oscille autour de 28,3% avec une prédominance de troubles gastro-intestinaux (18,2%) suivi d'ulcérations buccales (11,1%), perturbations du bilan hépatique (10%), anomalies hématologiques (leucopénie 3,4%), infection sévère (1,6%) et pneumonie (0,8%) [92].

Les troubles gastro-intestinaux sont fréquents notamment les diarrhées, douleurs abdominales, nausées, vomissement, perte d'appétit, stomatite et mucite. Une supplémentation en acide folique réduit l'apparition de ces événements indésirables ce qui permet une meilleure observance thérapeutique [119]. Ces symptômes sont rapportés chez un patient qui a arrêté le traitement.

La prévalence de la toxicité hématologique liée au méthotrexate est estimée à 2-4% dans la littérature [120]. Les facteurs prédisposants aux anomalies hématologiques sont : la carence en acide folique, l'insuffisance rénale, l'hypoalbuminémie et la prise concomitante d'autres médicaments. Ces troubles hématologiques sont spontanément résolutive après réduction ou arrêt du traitement. Ils sont observés chez 3 patients (leucopénie, lymphopénie et anémie) justifiant l'arrêt du traitement.

Les événements indésirables retrouvés dans notre étude sont donc similaires à ceux décrits dans la littérature à type d'asthénie, troubles digestifs, anomalies hématologiques et cytolyses hépatiques.

Un suivi biologique est donc justifié. Un bilan hépatique, une créatinémie, une albuminémie et un hémogramme seront demandés tous les 15 jours pendant un mois puis une fois par mois pendant 3 mois puis tous les 3 mois.

Une surveillance plus rapprochée est indispensable en cas d'anomalies du bilan hépatique, altération de la fonction rénale et interactions médicamenteuses.

b. Méthotrexate et hépatotoxicité :

Le risque de fibrose hépatique semble augmenter chez les patients psoriasiques à fort risque d'hépatotoxicité. Ces facteurs de risque sont : l'alcoolisme, la présence d'anomalies persistantes du bilan hépatique, une infection par l'hépatite B et C, l'obésité, la dyslipidémie, le diabète, la carence en folate, la prise concomitante de médicaments hépatotoxiques et la présence d'antécédents familiaux de pathologies hépatiques.

La ponction biopsie hépatique n'est actuellement plus recommandée. D'autres examens non invasifs simples sont réalisés pour détecter la présence ou non d'une fibrose dont le score FIB-4, le dosage du procollagène III et le fibrotest/fibroscan [121].

Le score FIB-4 est un score permettant de diagnostiquer une fibrose hépatique. Il est calculé selon la formule suivante :

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Âge (années)} \times \text{AST (U/L)}}{\text{Nombre de plaquettes (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}}$$

Un score FIB-4 < 1,45 a une forte valeur prédictive négative permettant d'exclure une fibrose sévère. S'il est supérieur à 3,25, il évoque une fibrose avancée (F3-F4).

Le procollagène III est un marqueur non spécifique de la fibrose, il est réalisé tous les 3 mois. En cas d'élévation du procollagène III sur 2 prélèvements consécutifs à 3 mois, un avis hépatologique sera sollicité. Le dosage du procollagène III n'est pas disponible à l'hôpital.

L'élasticité hépatique est mesurée par le fibroscan (élastographie impulsionnelle ultrasonore). Le fibrotest, quant à lui, comprend le dosage de cinq marqueurs de la fibrose dans le sang dont l'alpha 2 macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine a1, la bilirubine totale et la gamma-glutamyl transpeptidase. Le fibrotest et/ou fibroscan sont réalisés une fois tous les 1 à 3 ans en cas de dose cumulée totale du méthotrexate supérieure ou égale à 3,5 à 4 grammes après un avis hépatologique [122, 123].

Dans notre étude, La dose cumulée totale moyenne du méthotrexate est de 600,3 mg avec des extrêmes allant de 50 à 2000 mg. Aucun cas de cirrhose ni de fibrose hépatique n'a été observé.

F. Limites, forces de l'étude et perspectives :

1. Forces de l'étude :

Le caractère rétro prospectif de l'étude avec un suivi dans le temps a amélioré la qualité des données et a permis de mieux identifier les facteurs associés à une bonne réponse au méthotrexate et les facteurs prédictifs de rechute à travers l'expérience du service de dermatologie du centre hospitalier universitaire Ibn Sina de Rabat.

De plus, il existe actuellement peu de données sur l'efficacité et la tolérance du méthotrexate au long cours puisque la plupart des études se focalisent sur l'efficacité des traitements biologiques. Notre série apporte donc de nouvelles données sur l'utilisation du méthotrexate et souligne la place privilégiée de ce traitement dans le psoriasis modéré à sévère dans notre contexte.

2. Limites de l'étude et perspectives :

Une des principales limites de l'étude est la population restreinte. En effet, nous avons exclu les dossiers inexploitable par manque d'information ainsi que les patients perdus de vue à la consultation. Les ruptures du méthotrexate au Maroc au cours de la pandémie ont également réduit l'effectif durant cette période.

Nous considérons ces résultats comme étant préliminaires. Des études prospectives et multicentriques nationales avec une population d'étude plus grande sont nécessaires pour mieux identifier les facteurs d'efficacité et de rechute liés au méthotrexate et pour mieux établir des recommandations adaptées selon notre contexte marocain.



Conclusion

Notre étude montre que le méthotrexate occupe une place importante dans l'arsenal thérapeutique du psoriasis modéré à sévère. Peu coûteux et facilement disponible, il est largement utilisé en première intention pour son action anti-inflammatoire. Il est efficace pour des doses faibles en pratique avec peu d'événements indésirables rapportés dans notre étude.

Dans notre étude, l'efficacité du méthotrexate dépend du score PASI et de la surface corporelle initiale atteinte. L'atteinte palmo-plantaire est associée à une bonne réponse au traitement. La supplémentation en acide folique diminue l'efficacité du méthotrexate à la semaine 12. Le tabagisme n'est pas associé à une mauvaise réponse au traitement. Le risque de rechute dépend de la dose cumulée totale, de la durée du traitement et d'un traitement antérieur par la photothérapie.

Dans notre série, les événements indésirables sont observés chez seulement 8 patients imposant l'arrêt du traitement chez 5 cas. Le méthotrexate apparaît donc efficace et bien toléré chez nos patients.

À l'heure des biologiques, le méthotrexate reste donc un pilier de choix dans le traitement du psoriasis du fait de son faible impact économique et de sa facilité d'administration notamment dans notre contexte. Cette étude apporte de nouvelles données sur les facteurs de bonne réponse et de rechute au méthotrexate. Néanmoins, d'autres études à plus grande échelle sont nécessaires afin de mieux identifier ces facteurs.



Résumé

RESUME

Place du méthotrexate dans le traitement du psoriasis

Mots clés : méthotrexate, traitement, psoriasis

Introduction : Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique caractérisée par une éruption érythémato-squameuse ayant un impact important sur la qualité de vie des patients.

Le méthotrexate est utilisé depuis plus de 60 ans dans le traitement du psoriasis modéré à sévère. Néanmoins, il existe peu de données sur son efficacité et sa tolérance dans la littérature.

Objectif : L'objectif de notre étude est de déterminer les facteurs associés à une bonne réponse au méthotrexate et les facteurs associés à une rechute après arrêt du traitement chez une population marocaine.

Résultats : Au total 36 patients sont inclus dont 13 femmes et 23 hommes avec un âge moyen de $44,03 \pm 19,34$ ans. Les formes cliniques retrouvées sont : l'érythrodermie (38,9%, 14/36), le psoriasis pustuleux (10/36, 27,8%), le psoriasis en plaques (10/36, 27,8%), le psoriasis inversé (5,6%, 2/36). Le tronc (88,9%), les membres inférieurs (80,6%) et le cuir chevelu (72,2%) sont les sites les plus fréquemment touchés. Le score PASI moyen est de $30,04 \pm 19,14$. Le score DLQI moyen est de $16,33 \pm 4,41$. La dose moyenne du méthotrexate est de 15 mg par semaine. La dose cumulée totale moyenne est de 600,28 mg. Le PASI 75 à S12 est atteint chez 66,7% des patients. La rechute est observée chez 41,7% des cas avec un temps moyen de rechute de 6,2 mois après arrêt du traitement. Les facteurs associés à une bonne réponse au méthotrexate dépendent du score PASI initial, de la surface cutanée initiale atteinte et de l'atteinte palmo-plantaire. Une dose moyenne d'acide folique de 17,6 mg par semaine est significativement associée à une mauvaise réponse au méthotrexate à la semaine 12. La rechute dépend de la durée de traitement, de la dose cumulée totale et d'un traitement antérieur par la photothérapie.

Conclusion : Malgré l'avènement des biothérapies, le méthotrexate occupe une place importante dans le traitement du psoriasis modéré à sévère en raison de son efficacité, sa tolérance et son faible coût.

SUMMARY :

Methotrexate in the treatment of psoriasis

Key words : methotrexate, treatment, psoriasis

Introduction: Psoriasis is an inflammatory skin disease characterized by a scaly erythematous eruption with significant impact on patients quality of life.

Methotrexate is used to treat moderate to severe psoriasis for over half a century. However, clinical data on its efficacy and safety profile are limited. In developing countries, methotrexate is an economical and effective anti-psoriatic agent.

Objectives: The aim of the study is to assess the factors associated with good clinical response to MTX and the factors associated with relapse after discontinuation of MTX in a Moroccan population.

Materials and Method: This analytic monocentric study was led on a prospective cohort of patients with psoriasis at the dermatology department of Ibn Sina hospital (Rabat) from December 2017 to June 2022.

A total of 36 Psoriatic patients treated with methotrexate were included.

The following information were recorded: demographic profile, clinical data (comorbidities, age at onset, clinical presentation, received treatment, starting dose of methotrexate, folic acid supplementation, treatment duration, achievement of PASI75 at 12 weeks, cumulative dose of MTX, relapse).

Results: Among 36 Psoriatic patients , there were 13 females and 23 males with a mean age of $44,03 \pm 19,34$. Common presentations were erythroderma (38,9%, 14/36), pustular psoriasis (10/36 , 27,8%) plaques psoriasis (10/36, 27,8%) , inverse psoriasis (5,6%, 2/36). The trunk (88,9%), limbs (80,6%), scalp (72,2%) were frequently affected sites. The mean baseline PASI score was $30,04 \pm 19,14$ (median PASI score: 22,5). The mean baseline DLQI score was $16,33 \pm 4,41$ (median DLQI score: 16). The mean dose of methotrexate was 15 mg per week. The mean MTX cumulative dose was 600,28 mg. PASI75 at 3 months was achieved in 66,7%. Relapse was seen in 41,7%. Mean time to relapse was 6,2 months. Factors associated with good clinical response to methotrexate depend on baseline PASI score, body surface area and palmo-plantar site involvement. Mean folic acid dose of 17,6 mg per week was significantly associated with negative response to methotrexate at 3 months follow-up. Relapse depends on treatment duration, methotrexate cumulative dose and the use of phototherapy.

Conclusions: Despite the recent introduction of biological therapies, methotrexate has retained its place as first line treatment in moderate to severe psoriasis due to its low cost and efficacy.

ملخص:

العنوان : مكانة الميثوتريكسات في علاج الصدفية

الكلمات الأساسية : الصدفية, الميثوتريكسات, علاج

مقدمة: الصدفية مرض جلدي التهابي يتميز بانفجار حمامي متقشر له تأثير كبير على نوعية حياة المرضى.

يستخدم الميثوتريكسات لعلاج الصدفية المتوسطة إلى الشديدة لأكثر من نصف قرن. ومع ذلك ، فإن البيانات السريرية المتعلقة بفعاليتها وسلامتها محدودة. في البلدان النامية ، يعتبر الميثوتريكسات عاملاً اقتصادياً وفعالاً مضاداً للصدفية.

الأهداف: الهدف من الدراسة هو تقييم العوامل المرتبطة بالاستجابة والعوامل المرتبطة بالانتكاس بعد التوقف عن تناول الميثوتريكسات في المغرب.

المواد والطريقة: أجريت هذه الدراسة التحليلية على مجموعة من مرضى الصدفية في قسم الأمراض الجلدية بمستشفى ابن سينا (الرباط) من ديسمبر 2017 إلى يونيو 2022.

هذه الدراسة تضم 36 مريضاً مصاباً بالصدفية تم علاجهم بالميثوتريكسات.

تم تسجيل المعلومات التالية: الملف الديموغرافي ، البيانات السريرية (الأمراض المصاحبة ، العمر في البداية ، العرض السريري ، العلاج المتلقى ، جرعة البدء بالميثوتريكسات ، مكملات حمض الفوليك ، مدة العلاج ، فعالية الميثوتريكسات في الأسبوع 12 ، الانتكاس) .

النتائج: من بين 36 مريضاً بالصدفية ، كان هناك 13 أنثى و 23 ذكر بمتوسط عمر 44.03 ± 19.34 . كانت العروض التقديمية الشائعة هي احمرار الجلد (38,9% ، 36/14) ، الصدفية البثرية (27,8% ، 36/10) ، الصدفية اللويحات (27,8% ، 36/10) ، الصدفية المعكوسة (5,6% 2/36). كان الجذع (88,9%) ، الأطراف (80,6%) ، فروة الرأس (72,2%) مواقع متأثرة بشكل متكرر.

كان متوسط درجة البازي هو $19,14 \pm 30,04$ و متوسط درجة دلقي هو $16,33 \pm 4,41$

كانت متوسط جرعة الميثوتريكسات هي 15 مغ في الاسبوع و متوسط الجرعة التراكمية هي 600,28 مغ

تم تحقيق بازي 75 عند 66,7% من المرضى و شوهد الانتكاس في 41,7%. كان متوسط وقت الانتكاس 6,2 شهرًا

تعتمد العوامل المرتبطة بالاستجابة الايجابية للميثوتريكسات على نتيجة البازي ، مساحة سطح الجسم وكذلك موقع راحتي اليدين وباطن القدمين

ارتبط متوسط جرعة حمض الفوليك البالغة 17.6 ملغ في الأسبوع بشكل كبير مع الاستجابة السلبية للميثوتريكسات في 3 أشهر من المتابعة. ارتبطت مدة العلاج البالغة 9 أشهر والجرعة التراكمية من الميثوتريكسات البالغة 477 مجم بشكل كبير بالانتكاس.

الاستنتاجات: على الرغم من إدخال العلاجات البيولوجية مؤخرًا ، فقد احتفظ الميثوتريكسات بمكانته كخط علاج أول في الصدفية المتوسطة إلى الشديدة بسبب انخفاض تكلفته وفعاليتها.



Annexes

Annexe 1

Formulaire de calcul de score PASI

Caractéristiques des plaques	Score d'atteinte	Régions corporelles			
		Tête et cou	Membres supérieurs	Tronc	Membres inférieurs
Erythème	0 = aucun 1 = léger 2 = modéré 3 = sévère 4 = très sévère				
Induration					
Desquamation					
Sous-totaux		A1 =	A2 =	A3 =	A4 =
<i>Multiplier chaque sous-total par le facteur associé à chaque région corporelle</i>					
		A1 x 0.1 = B1	A2 x 0.2 = B2	A3 x 0.3 = B3	A4 x 0.4 = B4
		B1 =	B2 =	B3 =	B4 =
Score d'atteinte (%) pour chaque région corporelle (score pour chaque région de 0 à 6)	0 = aucun 1 = 1 à 9% 2 = 10 à 29% 3 = 30 à 49% 4 = 50 à 69% 5 = 70 à 89% 6 = 90 à 100%				
<i>Multiplier chaque sous-total B1, B2, B3 ou B4 par le score d'atteinte déterminé pour chaque région corporelle</i>					
		B1 x score = C1	B2 x score = C2	B3 x score = C3	B4 x score = C4
		C1 =	C2 =	C3 =	C4 =
Le score PASI du patient est la somme de C1 + C2 + C3 + C4				PASI =	

PASI : Psoriasis Area and Severity Index – 0 à 72

Annexe 2

DLQI – Dermatology Life Quality Index

Au cours des 7 derniers jours :

1. Votre peau vous a-t-elle **démangé(e), fait souffrir ou brûlé(e)** ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout
2. Vous êtes-vous senti(e) **gêné(e) ou complexé(e)** par votre problème de peau ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout
3. Votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) pour **faire des courses**, vous occuper de votre **maison** ou pour **jardiner** ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
4. Votre problème de peau vous a-t-il influencé(e) dans le **choix de vos vêtements** que vous portiez ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
5. Votre problème de peau a-t-il affecté vos **activités avec les autres** ou vos **loisirs** ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
6. Avez-vous eu du mal à faire du **sport** à cause de votre problème de peau ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
7. Votre problème de peau vous a-t-il **complètement empêché de travailler ou étudier** ?
₃ Oui ₀ Non ₀ Non concerné(e)
Si la réponse est « Non » : votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) dans votre **travail** ou vos **études** ?
₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
9. Votre problème de peau a-t-il rendu votre vie sexuelle difficile ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
10. Le traitement que vous utilisez pour votre peau a-t-il été un problème par exemple en prenant trop de votre temps ou en salissant votre maison ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)

Score final DLQI : (0-30)



Références

-
- [1] Sanclemente G, Mora O, Velez N, Diaz CJ, Quevedo E, Amador J, et al. Epidemiologic characteristics and burden of psoriasis: A multicenter, cross-sectional study. *Medwave*. 13 sept 2022;22(08):e002564-e002564.
- [2] Bu J, Ding R, Zhou L, Chen X, Shen E. Epidemiology of Psoriasis and Comorbid Diseases: A Narrative Review. *Front Immunol*. 10 juin 2022;13:880201.
- [3] Masson Regnault M, Shourick J, Jendoubi F, Tauber M, Paul C. Time to Relapse After Discontinuing Systemic Treatment for Psoriasis: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol*. 2022 Jul;23(4):433-447. doi: 10.1007/s40257-022-00679-y. Epub 2022 Apr 30. PMID: 35489008; PMCID: PMC9055370.
- [4] Epidemiology of psoriasis over time and by age and gender. *Br J Dermatol* [Internet]. févr 2021 [cité 6 nov 2022];184(2). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.19725>
- [5] Skali S, Berrada R, Benchikhi H, Lakhdar H: Profil épidémiologique du psoriasis au service de dermatologie de Casablanca. Etude de 3,021 cas. *Nouv Dermatol* 2009;28:427–430.
- [6] Ammar-Khodja A, Benkaidali I, Bouadjar B, Serradj A, Titi A, Benchikhi H, et al. EPIMAG: International Cross-Sectional Epidemiological Psoriasis Study in the Maghreb. *Dermatology*. 2015;231(2):134-44.
- [7] Damiani G, Bragazzi NL, Karimkhani Aksut C, Wu D, Alicandro G, McGonagle D, et al. The Global, Regional, and National Burden of Psoriasis: Results and Insights From the Global Burden of Disease 2019 Study. *Front Med*. 16 déc 2021;8:743180.
- [8] Kim WB, Jerome D, Yeung J. Diagnostic et prise en charge du psoriasis. *Can Fam Physician*. 2017 Apr;63(4):e210–8. French. PMCID: PMC5389774.
- [9] Richard-Lallemand MA. État des lieux sur le psoriasis du cuir chevelu. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. mai 2009;136:S34-8.
- [10] Villani AP, Dehavay F, Richert B. Psoriasis unguéal : diagnostic et prise en charge thérapeutique. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie - FMC*. janv 2021;1(1):29-34.
- [11] Talae R, Hajheydari Z, Moghaddam AY, Moraveji SA, Ravandi BF. Prevalence of Oral Mucosal Lesions and Their Association with Severity of Psoriasis among Psoriatic Patients Referred To Dermatology Clinic: A Cross-Sectional Study in Kashan/Iran. *Open Access Maced J Med Sci*. 24 oct 2017;5(7):978-82.

-
- [12] Iuliu Hațieganu et al. Novel concepts in psoriasis: histopathology and markers related to modern treatment approaches. *Rom J Morphol Embryol*. 10 juin 2022;62(4):897-906.
- [13] Fang N, Jiang M, Fan Y. Association Between Psoriasis and Subclinical Atherosclerosis: A Meta-Analysis. *Medicine*. mai 2016;95(20):e3576.
- [14] Chiu M, Ni C. Psoriasis and comorbidities: links and risks. *CCID*. avr 2014;119.
- [15] Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, Ochsendorf FR, Zollner TM, Thaci D, et al. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol*. févr 2007;156(2):271-6.
- [16] Ma C, Harskamp CT, Armstrong EJ, Armstrong AW. The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review: Psoriasis and dyslipidaemia. *British Journal of Dermatology*. mars 2013;168(3):486-95.
- [17] Al-Mutairi N, Al-Farag S, Al-Mutairi A, Al-Shiltawy M. Comorbidities associated with psoriasis: an experience from the Middle East. *J Dermatol* 2010; 37:146–55.
- [18] Langan SM, Seminara NM, Shin DB et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol* 2012; 132:556–62.
- [19] Xiao J, Chen LH, Tu YT et al. Prevalence of myocardial infarction in patients with psoriasis in central China. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23:1311–5.
- [20] Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2013 Jan;149(1):84-91. doi: 10.1001/2013.jamadermatol.406. PMID: 23407990.
- [21] Lee MS, Lin RY, Lai MS. Increased risk of diabetes mellitus in relation to the severity of psoriasis, concomitant medication, and comorbidity: a nationwide population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Apr;70(4):691-698. doi: 10.1016/j.jaad.2013.11.023. Epub 2014 Jan 9. PMID: 24411084.
- [22] Gyldenlove M., Storgaard H., Holst J.J., Vilsboll T., Knop F.K., Skov L. Patients with psoriasis are insulin resistant. *JAAD*, 2015;72:599–605.
- [23] Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of Hypertension*. mars 2013;31(3):433-43.

-
- [24] Hu MY, Yang Q, Zheng J. The association of psoriasis and hypertension: focusing on anti-inflammatory therapies and immunological mechanisms. *Clin Exp Dermatol*. oct 2020;45(7):836-40.
- [25] Gisondi P, Fostini AC, Fossà I, Girolomoni G, Targher G. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clinics in Dermatology*. janv 2018;36(1):21-8.
- [26] Qiao J, Jia QN, Jin HZ. Association between metabolic syndrome and psoriasis: a meta-analysis of observational studies with non-psoriasis control groups. *Arch Med Sci [Internet]*. 31 janv 2020 [cité 11 janv 2023]; Disponible sur: <https://www.archivesofmedicalscience.com/Association-between-metabolic-syndrome-and-psoriasis-a-meta-analysis-of-observational,102715,0,2.html>
- [27] Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: S systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:654-662.
- [28] Rodríguez-Zúñiga MJM, García-Perdomo HA. Systematic Review and Meta-Analysis of the Association Between Psoriasis and Metabolic Syndrome. *J Am Acad Dermatol* (2017) 77(4):657–66.e8. doi: 10.1016/j.jaad.2017.04.1133
- [29] 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 Mar;132(3 Pt 1):556-62. doi: 10.1038/jid.2011.365. Epub 2011 Nov 24. PMID: 22113483; PMCID: PMC3278499.
- [30] Gisondi P, Bellinato F, Bruni M, De Angelis G, Girolomoni G. Methotrexate vs secukinumab safety in psoriasis patients with metabolic syndrome. *Dermatologic Therapy [Internet]*. nov 2020 [cité 7 nov 2022];33(6). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.14281>
- [31] Singh S, Young P, Armstrong AW. An update on psoriasis and metabolic syndrome: A meta-analysis of observational studies. Taheri S, éditeur. *PLoS ONE*. 18 juill 2017;12(7):e0181039.
- [32] 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 Aug 13-27;167(15):1670-5. doi: 10.1001/archinte.167.15.1670. PMID: 17698691.

-
- [33] Castaldo G, Rastrelli L, Galdo G, Molettieri P, Rotondi Aufiero F, Cereda E. Aggressive weight-loss program with a ketogenic induction phase for the treatment of chronic plaque psoriasis: A proof-of-concept, single-arm, open-label clinical trial. *Nutrition*. 2020 Jun;74:110757. doi: 10.1016/j.nut.2020.110757. Epub 2020 Feb 5. PMID: 32222582.
- [34] Jensen P, Skov L. Psoriasis and Obesity. *Dermatology*. 2016;232(6):633-9.
- [35] Singh S, Facciorusso A, Singh AG, Vande Casteele N, Zarrinpar A, Prokop LJ, Grunvald EL, Curtis JR, Sandborn WJ. Obesity and response to anti-tumor necrosis factor- α agents in patients with select immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018 May 17;13(5):e0195123. doi: 10.1371/journal.pone.0195123. Erratum in: *PLoS One*. 2018 Aug 29;13(8):e0203499. PMID: 29771924; PMCID: PMC5957395.
- [36] Prussick R, Prussick L, Nussbaum D. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Psoriasis. 2015;8(3).
- [37] Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *Journal of Hepatology*. oct 2009;51(4):758-64.
- [38] Armstrong AW, Harskamp CT, Dhillon JS, Armstrong EJ. Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. févr 2014;170(2):304-14.
- [39] Naldi L. Psoriasis and smoking: links and risks. *PTT*. mai 2016;65.
- [40] Aounallah, A., Bel Kahla, M., Boussofara, L., Saidi, W., Mokni, S., Belajouza, C., ... Nouria, R. (2015). *Psoriasis et comportements d'addiction : étude cas/témoins. Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 142(12), S567. doi:10.1016/j.annder.2015.10
- [41] Anzengruber F, Augustin M, Radtke M, Thaci D, Yawalkar N, Streit M, et al. Smoking does not Alter the Therapy Response to Systemic Anti-psoriatic Therapies: A Two-country, Multi-centre, Prospective, Non-interventional Study. *Acta Derm Venerol*. 2019;99(10):871-7.
- [42] Jankovic S, Raznatovic M, Marinkovic J, Jankovic J, Maksimovic N. Risk factors for psoriasis: A case-control study. *J Dermatol*. 2009 Jun;36(6):328-34. doi: 10.1111/j.1346-8138.2009.00648.x. Epub 2009 Apr 28. PMID: 19500181.
- [43] Brenaut E, Horreau C, Pouplard C, Barnetche T, Paul C, Richard MA, et al. Alcohol consumption and psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. août 2013;27:30-5.

-
- [44] Rieder E, Tausk F. Psoriasis, a model of dermatologic psychosomatic disease: psychiatric implications and treatments: Psoriasis, a model of dermatologic psychosomatic disease. *International Journal of Dermatology*. janv 2012;51(1):12-26.
- [45] Fleming P, Bai JW, Pratt M, Sibbald C, Lynde C, Gulliver WP. The prevalence of anxiety in patients with psoriasis: a systematic review of observational studies and clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. mai 2017;31(5):798-807.
- [46] Hedemann TL, Liu X, Kang CN, Husain MI. Associations between psoriasis and mental illness: an update for clinicians. *General Hospital Psychiatry*. mars 2022;75:30-7.
- [47] Cohen AD, Dreiherr J, Birkenfeld S. Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 May;23(5):561-5. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.03031.x. Epub 2009 Jan 15. PMID: 19207663.
- [48] Alinaghi F, Tekin HG, Burisch J, Wu JJ, Thyssen JP, Egeberg A. Global Prevalence and Bidirectional Association Between Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease—A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 13 mars 2020;14(3):351-60.
- [49] Gisondi P, Del Giglio M, Cozzi A, Girolomoni G. Psoriasis, the liver, and the gastrointestinal tract. *Dermatologic Therapy*. mars 2010;23(2):155-9.
- [50] Choueiri M, Pina Vegas L, Claudepierre P. Le rhumatisme psoriasique : diagnostic, critères et frontières. *Revue du Rhumatisme Monographies*. sept 2020;87(4):254-60.
- [51] Aryanian Z, Shirzadian A, Hatami P, Roostayi Ga, Najafi S, Goodarzi A. Ocular manifestations of psoriasis: An inflammatory disease beyond the skin. *J Gen Fam Med*. 2023;24:45–49. <https://doi.org/10.1002/jgf2.576>
- [52] Fotiadou C, Lazaridou E. Psoriasis and uveitis: links and risks. *PTT*. août 2019;Volume 9:91-6.
- [53] Chun-Yu Cheng, Risk of incident cataract in patients with psoriasis: A population-based cohort study, *J.dermatology* 2022 Mar;49(3):359-367. doi: 10.1111/1346-8138.16261. Epub 2021 Dec 3

-
- [54] Cruz NFS da, Brandão LS, Cruz SFS da, Cruz SAS da, Pires CAA, Carneiro FRO. Ocular manifestations of psoriasis. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia* [Internet]. 2018 [cité 11 janv 2023];81(3). Disponible sur: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0004-2749.20180044>
- [55] Ammar M, Souissi-Bouchlaka C, Gati A, Zaraa I, Bouhaha R, Kouidhi S, et al. Le psoriasis : physiopathologie et immunogénétique. *Pathologie Biologie*. févr 2014;62(1):10-23.
- [56] Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*. 19 mai 2020;323(19):1945.
- [57] Lande, R.; Botti, E.; Jandus, C.; Dojcinovic, D.; Fanelli, G.; Conrad, C.; Chamilos, G.; Feldmeyer, L.; Marinari, B.; Chon, S.; et al. The antimicrobial peptide Il37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 5621
- [58] Nair, R.P.; Duffin, K.C.; Helms, C.; Ding, J.; Stuart, P.E.; Goldgar, D.; Gudjonsson, J.E.; Li, Y.; Tejasvi, T.; Feng, B.J.; et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-κB pathways. *Nat. Genet.* **2009**, *41*, 199–204
- [59] Wu R, Zeng J, Yuan J, Deng X, Huang Y, Chen L, Zhang P, Feng H, Liu Z, Wang Z, Gao X, Wu H, Wang H, Su Y, Zhao M, Lu Q. MicroRNA-210 overexpression promotes psoriasis-like inflammation by inducing Th1 and Th17 cell differentiation. *J Clin Invest*. 2018 Jun 1;128(6):2551-2568. doi: 10.1172/JCI97426. Epub 2018 May 14. PMID: 29757188; PMCID: PMC5983326.
- [60] Takahashi T, Yamasaki K. Psoriasis and antimicrobial peptides. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6791. <https://doi.org/10.3390/ijms21186791>
- [61] Yamanaka K, Yamamoto O, Honda T. Pathophysiology of psoriasis: A review. *J Dermatol*. juin 2021;48(6):722-31.
- [62] Weisenseel P. Streptococcal infection distinguishes different types of psoriasis. *Journal of Medical Genetics*. 1 oct 2002;39(10):767-8.
- [63] Agharbi Fz., Basri G, Nejari S, Chiheb S. Erythrodermic Psoriasis Following SARS-CoV-2 Infection. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. juill 2022;S0001731022006330.
- [64] Schmutz JL. Médicaments inducteurs de psoriasis : actualités. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. mars 2019;146(3):260-1.

-
- [65] Hashim PW, Chima M, Kim HJ, Bares J, Yao CJ, Singer G, et al. Crisaborole 2% ointment for the treatment of intertriginous, anogenital, and facial psoriasis: A double-blind, randomized, vehicle-controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. févr 2020;82(2):360-5.
- [66] Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Csörgö Z, Boonen H, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. nov 2020;34(11):2461-98.
- [67] Flytström I, Stenberg B, Svensson Å, Bergbrant IM. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 6 nov 2007;0(0):071106220718001-???
- [68] Marsili F, Travaglini M, Stinco G, Manzoni R, Tiberio R, Prignano F, et al. Effectiveness of cyclosporine A in patients with moderate to severe plaque psoriasis in a real-life clinical setting in Italy: the TRANSITION study. *Journal of Dermatological Treatment*. 2 janv 2022;33(1):401-7.
- [69] Gahalaut P, Soodan PS, Mishra N, Rastogi MK, Soodan HS, Chauhan S. Clinical efficacy of psoralen + sunlight vs. combination of isotretinoin and psoralen + sunlight for the treatment of chronic plaque-type psoriasis vulgaris: a randomized hospital-based study: PUVAsoL versus RePUVAsoL in psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. déc 2014;30(6):294-301.
- [70] Mortazavi H, Khezri S, Hosseini H, Khezri F, Vasigh M. A single blind randomized clinical study: the efficacy of isotretinoin plus narrow band ultraviolet B in the treatment of psoriasis vulgaris: Isotretinoin plus narrow band UVB in psoriasis. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*. juin 2011;27(3):159-61.
- [71] Al-Shobaili H, Al-Khenaizan S. Childhood Generalized Pustular Psoriasis: Successful Treatment with Isotretinoin. *Pediatr Dermatol*. sept 2007;24(5):563-4.
- [72] Brownstone N, Hong J, Mosca M, Hadeler E, Liao W, Bhutani T, et al. Biologic Treatments of Psoriasis: An Update for the Clinician. *BTT*. févr 2021;Volume 15:39-51.
- [73] Gordon K, Papp K, Poulin Y, Gu Y, Rozzo S, Sasso EH. Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: Results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *Journal of the American Academy of Dermatology*. févr 2012;66(2):241-51.

-
- [74] Leman J. Treatment of severe psoriasis with infliximab. *TCRM*. déc 2008;Volume 4:1165-75.
- [75] Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CEM, Papp K, et al. Secukinumab in Plaque Psoriasis — Results of Two Phase 3 Trials. *N Engl J Med*. 24 juill 2014;371(4):326-38.
- [76] Foulkes AC, Warren RB. Brodalumab in psoriasis: evidence to date and clinical potential. *DIC*. 17 avr 2019;8:1-11.
- [77] Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, Langley RG, Luger T, Ohtsuki M, et al. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 28 juill 2016;375(4):345-56.
- [78] Fernandez AP, Dauden E, Gerdes S, Lebwohl MG, Menter MA, Leonardi CL, Gooderham M, Gebauer K, Tada Y, Lacour JP, Bianchi L, Egeberg A, Pau-Charles I, Mendelsohn AM, Rozzo SJ, Mehta NN. Tildrakizumab efficacy and safety in patients with psoriasis and concomitant metabolic syndrome: post hoc analysis of 5-year data from reSURFACE 1 and reSURFACE 2. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Oct;36(10):1774-1783. doi: 10.1111/jdv.18167. Epub 2022 Jun 25. PMID: 35460287; PMCID: PMC9545614.
- [79] Warren RB, Blauvelt A, Poulin Y, Beeck S, Kelly M, Wu T, et al. Efficacy and safety of risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMerge): results from a phase III, randomized, open-label, efficacy–assessor-blinded clinical trial*. *Br J Dermatol*. janv 2021;184(1):50-9.
- [80] Reich K, Armstrong AW, Langley RG, Flavin S, Randazzo B, Li S, et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet*. sept 2019;394(10201):831-9.
- [81] Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). 2008;371.
- [82] Friedman B, Cronstein B. Mécanisme d'action du méthotrexate dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme*. mars 2020;87(2):92-8.
- [83] Evans WE, Christensen ML. Drug interactions with methotrexate. *J Rheumatol Suppl*. 1985 Dec;12 Suppl 12:15-20. PMID: 3913771.

-
- [84] Harshatha S, Murugan S, Adikrishnan S, Krishnakanth M, Sudha R, Mahalakshmi V. Methotrexate Usage Trends in Psoriasis in a Tertiary Care Hospital: A Retrospective Study. JCDR [Internet]. 2020 [cité 12 janv 2023]; Disponible sur: https://jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2020&volume=14&issue=1&page=WC01&issn=0973-709x&id=13413
- [85] Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION): Adalimumab vs. methotrexate in psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 28 nov 2007;158(3):558-66.
- [86] Czarnecka-Operacz M, Sadowska-Przytocka A. The possibilities and principles of methotrexate treatment of psoriasis – the updated knowledge. *pdia*. 2014;6:392-400.
- [87] Sunil Dogra, Sheetanshu Kumar, Tarun Narang, Sanjeev Handa, Comparison of overall efficacy and safety of oral versus subcutaneous methotrexate in severe psoriasis, dermatologic therapy, June 2022
- [88] Jolin K, Williams L. 33266 Optimizing treatment cost for psoriasis patients: Oral vs. subcutaneous methotrexate. *Journal of the American Academy of Dermatology*. sept 2022;87(3):AB87.
- [89] Warren RB, Mrowietz U, von Kiedrowski R, Niesmann J, Wilsmann-Theis D, Ghoreschi K, et al. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. févr 2017;389(10068):528-37.
- [90] Tournier A, Khemis A, Maccari F, Reguiat Z, Bégon E, Fougereuse AC, et al. Methotrexate efficacy and tolerance in plaque psoriasis. A prospective real-life multicentre study in France. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. févr 2019;146(2):106-14.
- [91] Khaled A, Hamida MB, Zegloui F, Kharfi M, Ezzine N, Fazaa B. Traitement du psoriasis par méthotrexate à l'ère des biothérapies : étude chez 21 patients tunisiens. *Thérapies*. janv 2012;67(1):49-52.
- [92] West J, Ogston S, Foerster J. Safety and Efficacy of Methotrexate in Psoriasis: A Meta-Analysis of Published Trials. *PLoS One*. 2016 May 11;11(5):e0153740. doi: 10.1371/journal.pone.0153740. Erratum in: *PLoS One*. 2016;11(7):e0158928. PMID: 27168193; PMCID: PMC4864230.

-
- [93] Cabello Zurita C, Grau Pérez M, Hernández Fernández CP, González Quesada A, Valerón Almazán P, Vilar Alejo J, et al. Effectiveness and safety of Methotrexate in psoriasis: an eight-year experience with 218 patients. *Journal of Dermatological Treatment*. 4 juill 2017;28(5):401-5.
- [94] Barker J, Hoffmann M, Wozel G, Ortonne JP, Zheng H, van Hoogstraten H, et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1): Infliximab versus methotrexate in psoriasis. *British Journal of Dermatology*. nov 2011;165(5):1109-17.
- [95] Akhyani M, Chams-Davatchi C, Hemami M, Fateh S. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil vs. methotrexate for the treatment of chronic plaque psoriasis: MMF vs. MTX for psoriasis treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. déc 2010;24(12):1447-51.
- [96] Pongparit K, Chularojanamontri L, Limphoka P, Silpa-Archa N, Wongpraparat C. Effectiveness of and factors associated with clinical response to methotrexate under daily life conditions in Asian patients with psoriasis: A retrospective cohort study. *J Dermatol*. mai 2018;45(5):540-5.
- [97] Indhumathi S, Rajappa M, Chandrashekar L, Ananthanarayanan PH, Thappa DM, Negi VS. Pharmacogenetic markers to predict the clinical response to methotrexate in south Indian Tamil patients with psoriasis. *Eur J Clin Pharmacol*. août 2017;73(8):965-71.
- [98] Kt S, Thakur V, Narang T, Dogra S, Handa S. Comparison of the Efficacy and Safety of Apremilast and Methotrexate in Patients with Palmoplantar Psoriasis: A Randomized Controlled Trial. *Am J Clin Dermatol*. mai 2021;22(3):415-23.
- [99] Shah S, Nikam B, Kale M, Jamale V, Chavan D. Safety and efficacy profile of oral cyclosporine vs oral methotrexate vs oral acitretin in palmoplantar psoriasis: A hospital based prospective investigator blind randomized controlled comparative study. *Dermatologic Therapy [Internet]*. janv 2021 [cité 7 nov 2022];34(1). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.14650>
- [100] Strober BE, Menon K. Folate supplementation during methotrexate therapy for patients with psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. oct 2005;53(4):652-9.

-
- [101] Al-Dabagh A, Davis SA, Kinney MA, Huang K, Feldman SR. The Effect of Folate Supplementation on Methotrexate Efficacy and Toxicity in Psoriasis Patients and Folic Acid Use by Dermatologists in the USA. *Am J Clin Dermatol.* juin 2013;14(3):155-61.
- [102] Rey S, Paul C. Effect of folic or folinic acid supplementation on methotrexate-associated safety and efficacy in inflammatory disease: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2009;160(3):622–8.
- [103] Salim A, Tan E, Ilchyshyn A, Berth-Jones J. Folic acid supplementation during treatment of psoriasis with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2006;154(6):1169-74. Epub 2006/05/18. [PMID: 16704650].
- [104] Chládek J, Simková M, Vanecková J, Hroch M, Chládkova J, Martínková J, et al. The effect of folic acid supplementation on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral methotrexate during the remission-induction period of treatment for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Eur J Clin Pharmacol.* avr 2008;64(4):347-55.
- [105] Tishler M, Caspi D, Fishel B, Yaron M. The effects of leucovorin (folinic acid) on methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 1988;31(7):906-8. Epub 1988/07/01. [PMID: 3260783].
- [106] Clark, Kirby, Morris, Davison, Zaki, Emerson, et al. Combination treatment with methotrexate and cyclosporin for severe recalcitrant psoriasis: COMBINATION THERAPY FOR PSORIASIS. *British Journal of Dermatology.* août 1999;141(2):279-82.
- [107] N.-E.Gerbaka., G.Chidiac., E.Noujaim G., Chalhoub C., Skayem C., Tabet-Nehmé, N.Ayoub, Traitement du psoriasis sévère par l'association inédite de faibles doses de méthotrexate et d'isotrétinoïne, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* Volume 147, Issue 12, Supplement, December 2020, Page A334
- [108] Dang Van E, Pham Diem T, Bui Thi V, Thi Xuan TH, Ly Tuan K, Quynh TN, et al. Successful Psoriasis Treatment Using NB-UVB with Methotrexate: The Vietnamese Experience. *Open Access Maced J Med Sci.* 27 janv 2019;7(2):253-5.

-
- [109] Xie Y, Liu Y, Liu Y. Are biologics combined with methotrexate better than biologics monotherapy in psoriasis and psoriatic arthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Dermatologic Therapy* [Internet]. mai 2021 [cité 12 janv 2023];34(3). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.14926>
- [110] Kt S, Thakur V, Narang T, Dogra S, Handa S. Comparison of the Efficacy and Safety of Apremilast and Methotrexate in Patients with Palmoplantar Psoriasis: A Randomized Controlled Trial. *Am J Clin Dermatol*. mai 2021;22(3):415-23.
- [111] Jacobi A, Mayer A, Augustin M. Keratolytics and Emollients and Their Role in the Therapy of Psoriasis: a Systematic Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. mars 2015;5(1):1-18.
- [112] Inani K, Meziane M, Mernissi F. Méthotrexate et psoriasis: à propos de 46 cas. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2014 [cité 16 janv 2023];19. Disponible sur: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/19/84/full/>
- [113] Singh S, Rai T. Relapse in psoriasis with two different tapering regimens of methotrexate: A randomized open-label controlled study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2015;81(2):144.
- [114] Thakkar S, Chavda P, Sharma N, Marfatia Y, Remission, Relapse and Safety In Psoriasis Patients in a Tertiary Care Center. *Natl J Integr Res Med* 2015; 6 (2): 15-19
- [115] Karibasappa N A, George A. Relapse in psoriasis after methotrexate. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1997;63:307-309
- [116] Dhir R, Tutakne MA, Chari KVR. Relapse in psoriasis after methotrexate. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1992;58:77-9.
- [117] Shi L, Lian N, Liu L, Chen M. Tapering and discontinuation of systemic medications in psoriasis patients with low disease activity. *Dermatologic Therapy* [Internet]. juill 2020 [cité 6 nov 2022];33(4). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.13599>
- [118] Gyulai R, Bagot M, Griffiths CEM, Luger T, Naldi L, Paul C, et al. Current practice of methotrexate use for psoriasis: results of a worldwide survey among dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. févr 2015;29(2):224-31.
- [119] Liu L, Liu S, Wang C, Guan W, Zhang Y, Hu W, et al. Folate Supplementation for Methotrexate Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *J Clin Rheumatol*. août 2019;25(5):197-202.

-
- [120] Rajnics P, Kellner VS, Kellner A, Karadi E, Kollar B, Egyed M. The Hematologic Toxicity of Methotrexate in Patients with Autoimmune Disorders. *J Neoplasm* [Internet], 2017. Disponible sur: <http://neoplasm.imedpub.com/the-hematologic-toxicity-of-methotrexate-in-patients-with-autoimmune-disorders.php?aid=18427>
- [121] Labadie JG, Jain M. Noninvasive Tests to Monitor Methotrexate-Induced Liver Injury. *Clinical Liver Disease*. mars 2019;13(3):67-71.
- [122] Ezhilarasan D. Hepatotoxic potentials of methotrexate: Understanding the possible toxicological molecular mechanisms. *Toxicology*. juin 2021;458:152840.
- [123] Menter A, Gelfand JM, Connor C, Armstrong AW, Cordoro KM, Davis DMR, et al. Joint American Academy of Dermatology–National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. juin 2020;82(6):1445-86.