

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



METHOTREXATE ET PSORIASIS
A propos de 46 cas

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur INANI KAWTAR
Née le 13 Décembre 1977 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE

Sous la direction de :
Professeur MERNISSI FATIMA ZAHRA

Session Mai 2014

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

A mon maître

Madame le Professeur MERNISSI Fatima Zahra

Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et nous avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçus en toute circonstance. Vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous. Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession.

Veillez, chère Maître, trouver dans ce modeste travail, l'expression de ma haute considération, de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Tous Nos Maîtres

Vous avez guidé nos pas et illuminé notre chemin vers le savoir.

Vous avez prodigués avec patience et indulgence infinie, vos précieux conseils. Vous étiez toujours disponibles et soucieux de nous donner la meilleure formation qui puisse être.

Qu'il nous soit permis de vous rendre un grand hommage et de vous formuler notre profonde gratitude.

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

A mon maître

Madame le Professeur MERNISSI Fatima Zahra

Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et nous avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçus en toute circonstance. Vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous. Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession.

Veillez, chère Maître, trouver dans ce modeste travail, l'expression de ma haute considération, de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Tous Nos Maîtres

Vous avez guidé nos pas et illuminé notre chemin vers le savoir.

Vous avez prodigués avec patience et indulgence infinie, vos précieux conseils. Vous étiez toujours disponibles et soucieux de nous donner la meilleure formation qui puisse être.

Qu'il nous soit permis de vous rendre un grand hommage et de vous formuler notre profonde gratitude.

Table des matières

I. Introduction.....	4
II. Objectifs de l'étude.....	4
III. Matériels et méthodes.....	5
1. Type de l'étude.....	5
2. Lieu de l'étude.....	5
3. Date de l'étude.....	5
4. Population de l'étude.....	5
4.1 Critères d'inclusion.....	5
4.2 Critères d'exclusion.....	5
5. Méthodes.....	6
5.1 Echantillonnage.....	6
5.2 Nombre de sujets participants.....	6
5.3 Recueil de données.....	6
5.4 Fiche d'exploitation.....	8
5.5 Analyse statistique.....	10
IV. Résultats.....	10
1. Les données épidémiologiques.....	10
1.1 L'âge.....	10
1.2 Le sexe.....	12
2. Les données cliniques.....	13
2.1 Les formes cliniques.....	13
2.2 La surface corporelle atteinte.....	13
3. Les données thérapeutiques.....	14
3.1 La dose hebdomadaire du méthotrexate.....	14
3.2 Associations thérapeutiques.....	14

3.3	Durée de traitement.....	15
3.4	Taux de rémission	15
3.5	Effets secondaires.....	16
V.	Discussion.....	17
1.	Le psoriasis	17
1.1	Epidémiologie.....	17
1.2	Physiopathologie	19
1.3	Formes cliniques	21
1.3.1	Psoriasis en plaques.....	21
1.3.2	Psoriasis en gouttes	22
1.3.3	Psoriasis des plis.....	23
1.3.4	Psoriasis du cuir chevelu	23
1.3.5	Psoriasis palmo-plantaire	24
1.3.6	Psoriasis unguéal	25
1.3.7	Psoriasis pustuleux	26
1.3.8	Erythrodermie psoriasique	28
1.3.9	Psoriasis arthropatique.....	28
1.4	Le syndrome métabolique.....	29
1.5	Traitement.....	30
1.5.1	Les mesures générales	30
1.5.2	Les traitements locaux	30
1.6	La photothérapie	32
1.7	Traitements systémiques	33
2.	Méthotrexate	35
2.1	Mode d'action.....	35
2.2	Propriétés pharmacodynamiques	36
2.3	Indication en dermatologie	39

2.4 Prescription de méthotrexate	40
2.4.1 Bilan pré thérapeutique	40
2.4.2 Posologie, voie et rythme d'administration	41
2.4.3 Surveillance	42
3. Méthotrexate et Psoriasis	42
3.1 Indication	42
3.2 Efficacité	43
VI. Limites de l'étude	44
VII. Perspectives.....	45
VIII. Conclusion.....	45
IX. Résumé.....	46
X. Références.....	48

I. Introduction

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par une activation anormale du système immunitaire affectant principalement la peau et les articulations. Le début est précoce, généralement entre 20 et 30 ans. Le psoriasis a un impact majeur sur la qualité de vie des patients. Ces derniers sont confrontés à des dépenses personnelles importantes, et à l'exclusion sociale [1]. Sa prise en charge est un vrai challenge vu la chronicité de la pathologie chose qui nécessite une bonne observance, et vu le cout élevé des traitements et leur non disponibilité.

Le méthotrexate est un analogue de l'acide folique, qui agit comme un agent antinéoplasique et anti-métabolique en inhibant la prolifération cellulaire. Il a été utilisé depuis les années cinquante, dans plusieurs domaines notamment en médecine interne, en rhumatologie et en dermatologie. Actuellement, Il constitue le traitement systémique de référence du psoriasis cutané modéré à sévère. [2,3].

II. Objectifs de l'étude

- Ø Evaluer l'efficacité du méthotrexate dans le traitement du psoriasis modéré à sévère.
- Ø Evaluer l'efficacité du méthotrexate sur les différents types et atteintes du psoriasis
- Ø Evaluer l'observance thérapeutique chez nos patients
- Ø Evaluer la tolérance clinique et biologique du méthotrexate.
- Ø Identifier les principaux effets secondaires rencontrés chez nos patients

III. Matériels et Méthodes

1. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude rétro-prospective uni centrique avec un recueil de données des patients psoriasiques suivis au service de Dermatologie du CHU Hassan II de Fès. Une analyse descriptive, et analytique ont été faite.

2. Lieu de l'étude

Le CHU HASSAN II de FES, ou les malades étaient recrutés lors de l'activité hospitalière ou lors de la consultation spécialisée hebdomadaire de psoriasis.

3. Date de l'étude

Etude rétro-prospective menée au service de dermatologie de 2010 à 2014.

4. Population d'étude

4.1 Critères d'inclusion

Ø Patients psoriasiques avec SC > 25 %

Ø Patients n'ayant aucune contre indication absolu à un traitement par méthotrexate

4.2 critères d'exclusion

Ø Patients psoriasiques avec une SC < 25%

Ø Patients psoriasiques ayant une contre indication absolu à un traitement par méthotrexate

Ø Patients psoriasique ne pouvant se permettre un suivi biologique régulier.

5. Méthodes :

5.1 Echantillonnage

Tous les cas de psoriasis ont été inclus et les dossiers des patients traités par MTX ont été étudiés. Une fiche préétablie a été remplie pour chaque patient précisant le type du psoriasis, les indications, les modalités de prescription, de surveillance, l'évolution et les effets secondaires.

5.2 Nombre de sujets participants

200 cas de psoriasis dont 46 étaient traités par méthotrexate.

5.3 Recueil de données

Les données étaient recueillies à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie englobant :

ü Des données socio-épidémiologiques :

- Age, sexe, Numéro de téléphone, la date de début de psoriasis (ancienneté), et les traitements prescrits.

ü Des données cliniques

- Recueillies grâce à un examen clinique minutieux de la peau, des muqueuses et des phanères, afin de déterminer le type de psoriasis, la Surface corporelle était mesurée soit par la règle de Wallas soit par la paume de la main.

ü Des données Thérapeutiques: ainsi ont été précisées :

- La dose d'attaque du méthotrexate, la voie d'administration, la date du début traitement, les effets secondaires, la dose cumulée, la supplémentation ou non en acide folique, l'association à d'autres traitements locaux.

ü Des données para cliniques:

- Bilan biologique et radiologique initiaux et de control : NFS, bilan hépatique, bilan rénal, albumine, bilan infectieux, BHCG, et fibroscann.

ü Des données évolutives : On a considéré comme :

- Rémission complète : la guérison complète des lésions à l'arrêt du méthotrexate
- Amélioration : une diminution de la surface corporelle atteinte de 10%

	Dose	Bilan de surveillance biologique	Fibroscann	SC PASI	Effets secondaires	Dose cumulée	supplémentation en acide folique	Association thérapeutique
J0								
3 mois								
6 mois								
9 mois								
12 mois								
18 mois								
24 mois								

5.5 analyse statistique :

Les données étaient saisies et validées sur un fichier Excel pour être analysées à l'aide du logiciel SPSS20.

Pour l'analyse descriptive : les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne \pm Ecart type et Les variables qualitatives en pourcentages.

IV. Résultats

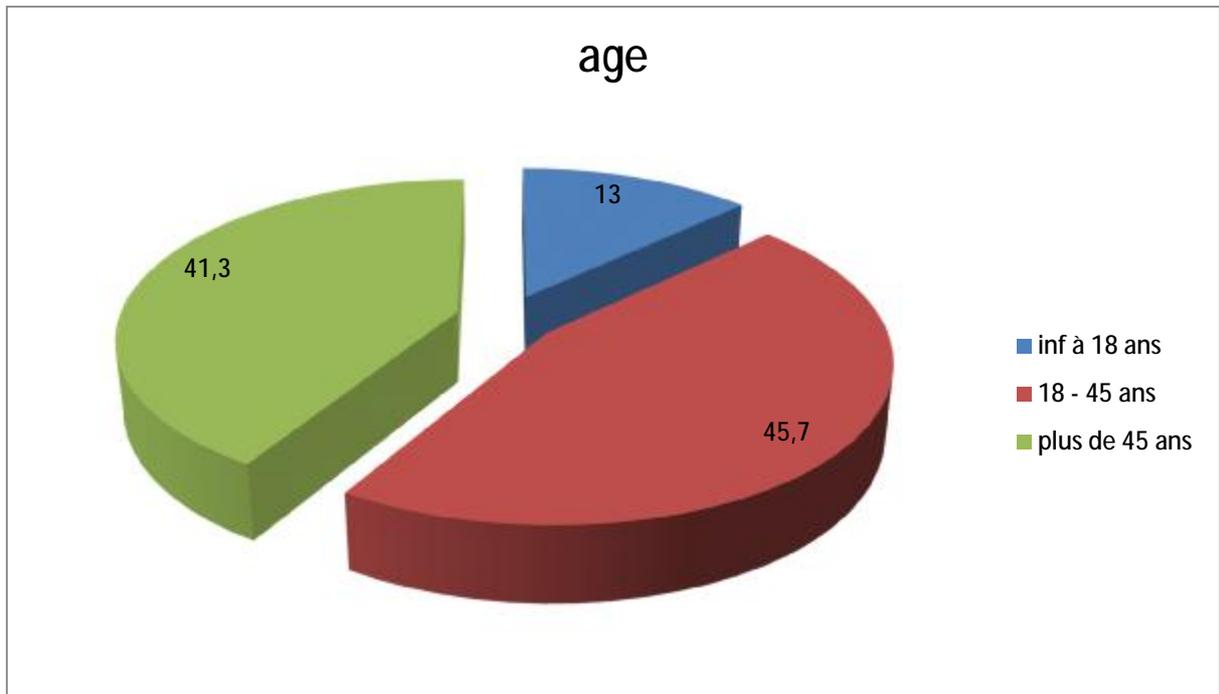
Dans notre série on avait colligé 46 patients psoriasiques sous méthotrexate.

1. Les données épidémiologiques

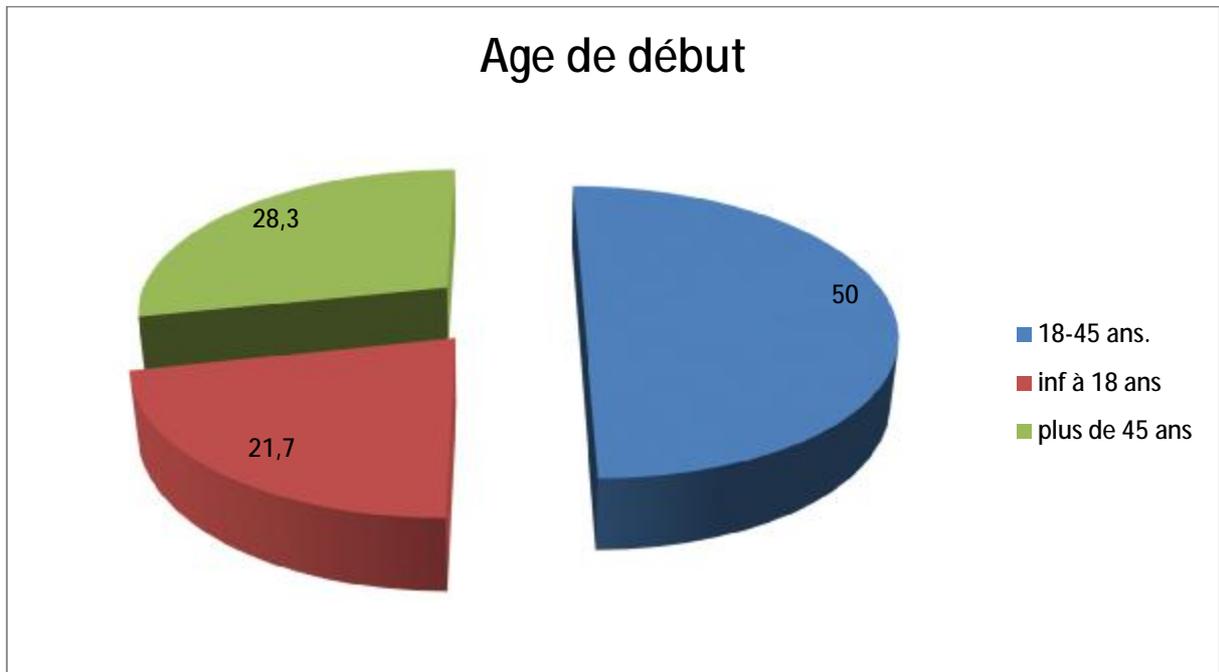
1.1 L'âge

Dans notre échantillon, les patients étaient divisés en trois tranches d'âge :

Un premier groupe dont l'âge était inférieur à 18 ans représentait 13%, le deuxième groupe avait un âge situé entre 18 et 45 ans et dont le pourcentage était de 45,7%, et enfin les personnes de plus de 45 ans représentaient 41,3%.

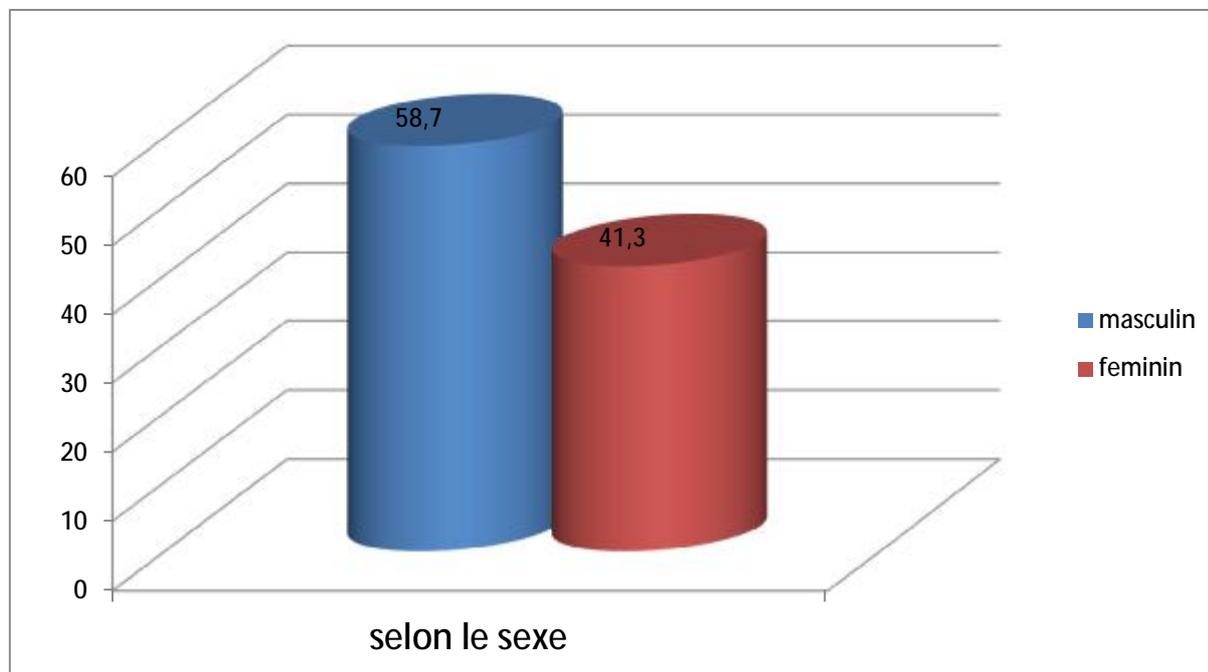


L'âge de début se situait dans 50% des cas entre 18 et 45 ans contre 21,7% pour le premier groupe et 28,3% pour le troisième groupe.



1.2 Le sexe :

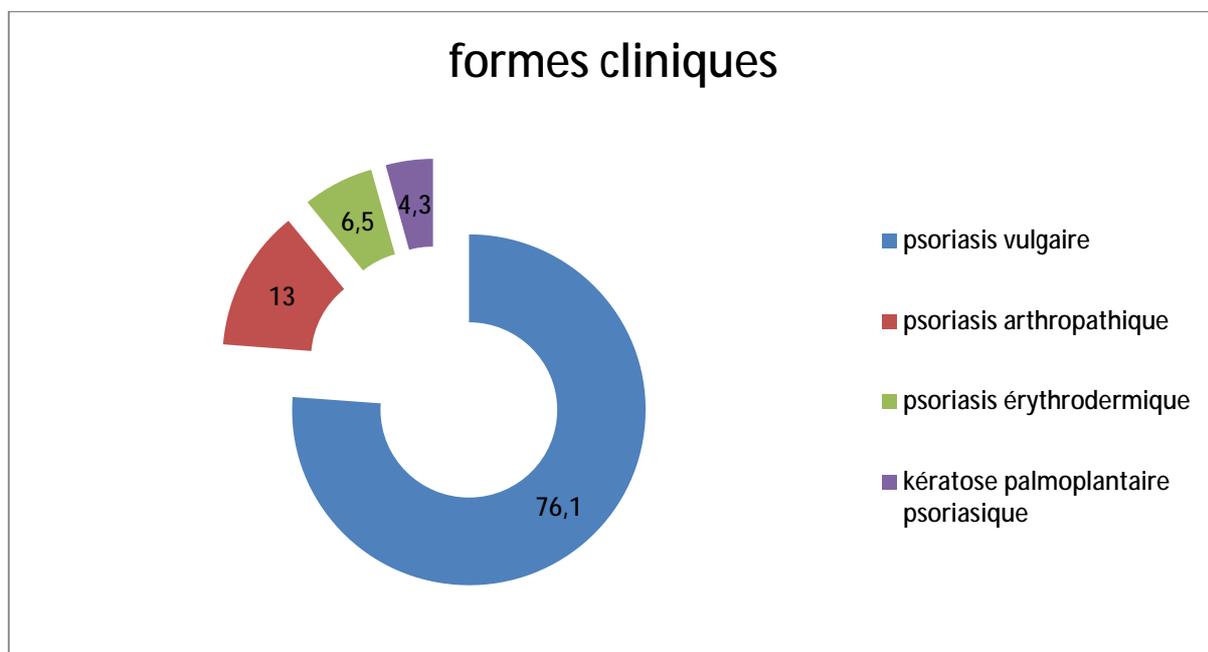
On note une prédominance du sexe masculin avec un pourcentage de 58,7% versus 41.3% avec un sexe - ratio F/H de 1,42.



2. Les données cliniques :

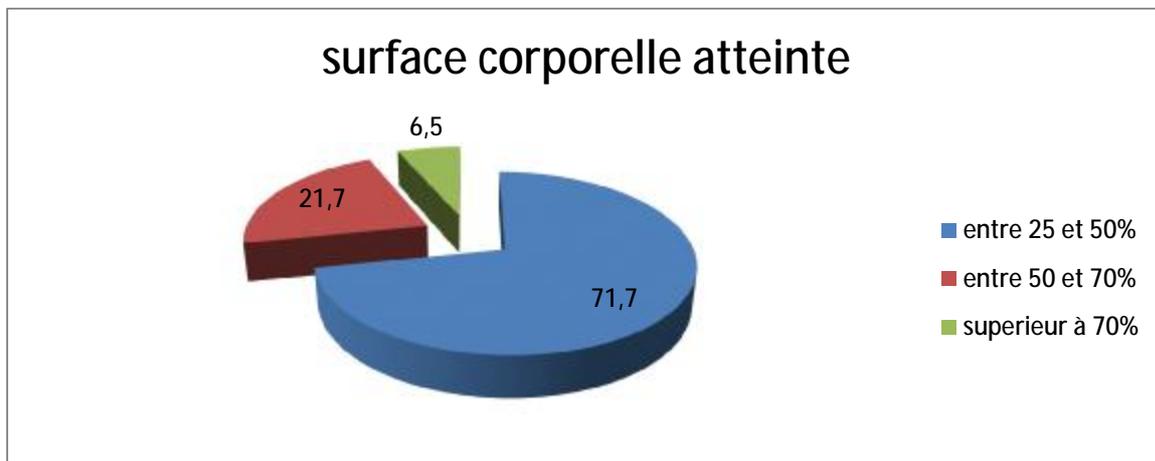
2.1 Les formes cliniques

Les formes cliniques étaient réparties comme suit : psoriasis vulgaire dans 35 cas (76,1%), suivi du psoriasis arthropathique dans 6 cas (13%), le psoriasis érythrodermique dans 3 cas (6,5%) et la kératose palmo-plantaire psoriasique dans 2 cas (4,3%). L'atteinte des muqueuses était retrouvée dans seulement 9%, et celle du cuir chevelu dans 72%.



2.2 La surface corporelle atteinte

71,7% avaient une surface corporelle(SC) atteinte comprise entre 25 et 50%, 21,7% avaient une surface comprise entre 50 et 70%, avec seulement 6,5% qui avaient une SC supérieure à 70%.



3. les données thérapeutiques :

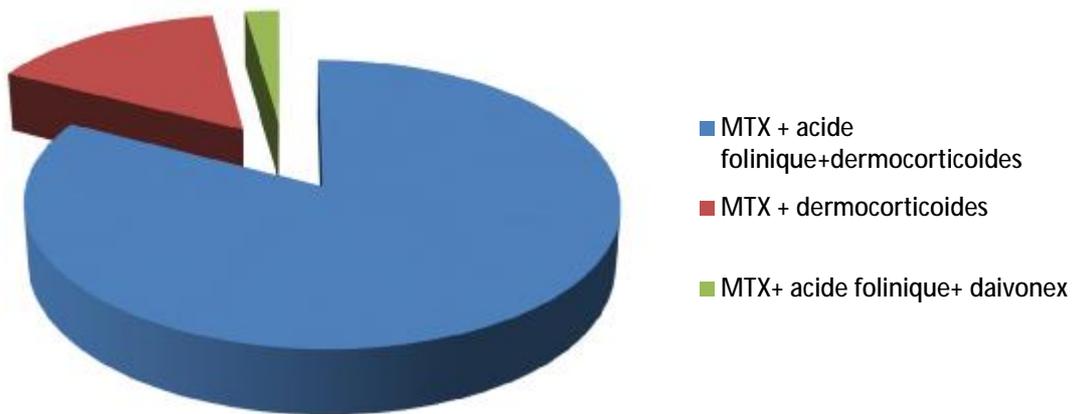
3.1 La dose hebdomadaire du méthotrexate

La dose hebdomadaire variait de 10 à 30 mg, avec une dose moyenne de 25 mg prescrite chez 58,7 %.

3.2 Associations thérapeutiques

Le MTX était associé dans 82,7% à l'acide folinique et aux dermocorticoïdes (DC), dans 15,2% aux DC seuls et dans seulement 2,2% le MTX était prescrit en association avec l'acide folinique et le calcipotriol.

associations thérapeutiques

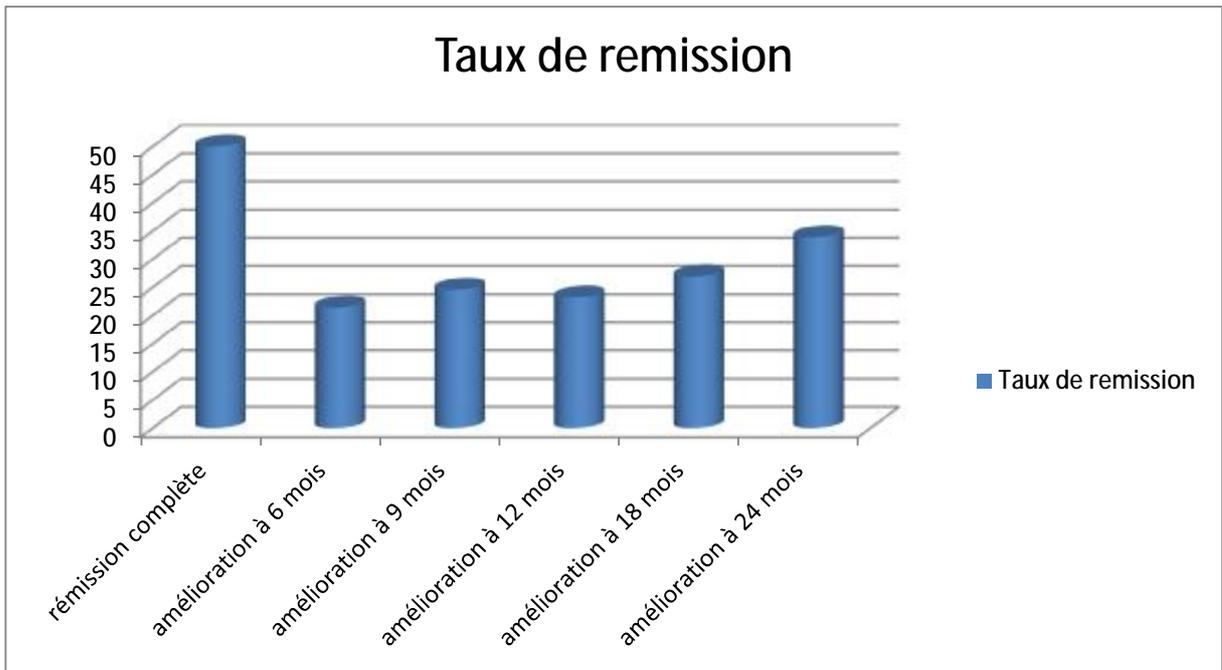


3.3 Durée du traitement

La durée moyenne de traitement était de 16,19 mois, avec une durée minimale de 6 mois et maximale de 24 mois.

3.4 Taux de rémission

L'évolution était marquée par une rémission complète dans 50% des cas, avec une amélioration de 21,37% à 6 mois, de 24,56% à 9 mois, de 23,18% à 12 mois, de 26,92% à 18 mois et de 33,86% à 24 mois.



3.5 Effets secondaires

Les effets secondaires étaient essentiellement à type d'intolérance digestive chez un homme de 30 ans, chez qui, on a diminué la dose, un cas de cytolyse chez un homme de 55 ans et un cas d'insuffisance rénale chez un homme de 64 ans ; pour les deux derniers, le traitement a été arrêté.

V. Discussion

Nous avons menés une étude retro-prospective, sur une période de 4 ans, dont laquelle, on a évalué la place du méthotrexate dans le traitement du psoriasis dans notre contexte marocain. Notre étude est particulière, par la bonne réponse de nos patients, la rareté des effets secondaires, la bonne tolérance, témoignant ainsi de notre expérience dans la gestion du MTX.

1. Le psoriasis

1.1 Epidémiologie

✓ Prévalence et incidence

Le psoriasis est une maladie chronique auto-immune qui affecte principalement la peau et les articulations. Il sévit dans le monde entier et sans prédilection de sexe. Cependant, sa prévalence varie considérablement d'une région à une autre. Aux États-Unis, le psoriasis affecte environ 2 % à 4,6 % de la population, soit une incidence annuelle qui varie de 14 à 60,4 cas/ 100 000 habitants et par an [4]. Au Maroc, Une étude transversale a été réalisée au Maghreb, confiée à des médecins généralistes et dermatologues sur une période de 2 mois qui a révélé une prévalence de 1.07 / 1000 habitants soit une incidence annuelle de 1 à 2% [5].

Le psoriasis est extrêmement rare dans certains groupes ethniques, comme les Africains, les Afro-Américains, les Japonais, l'Alaska, les Australiens, et norvégien. La prévalence du psoriasis n'a pas changé avec le temps selon les études épidémiologiques, en contraste avec d'autres maladies auto-immunes dont le taux de prévalence a augmenté [4].

v Âge

Le psoriasis peut apparaître à tout âge; Toutefois, une distribution bimodale est caractéristique. La majorité des cas, environ 75%, ont un début avant l'âge de 40 ans, avec un pic entre 20 et 30 ans. Les patients avec un début précoce de la maladie ont des antécédents familiaux de psoriasis, association fréquente avec l'antigène d'histocompatibilité (HLA)-Cw6, et avec une atteinte plus sévère. Ceux avec un début après l'âge de 40 ans ont habituellement des antécédents familiaux négatifs et une fréquence normale de l'allèle Cw6 [4].

Dans une étude menée dans notre service sur un an (novembre 2011_novembre 2012) La moyenne d'âge globale était de 37 ans avec un écart type de 17,6 ans. [6]

Dans une étude menée à l'hôpital militaire de Meknès entre janvier 2006 et décembre 2012, sur l'efficacité du méthotrexate dans le traitement du psoriasis sévère, l'âge moyen des patients était de 43,4 ans. [7]

Dans notre étude Il s'agissait de sujets âgés entre 18 et 45 ans dans 45,7% des cas et de plus de 45 ans dans 41,3% des cas, alors que 13% étaient des enfants.

Nos données rejoignent ceux de la littérature, vu que presque la moitié de nos patients avait un âge inférieur à 45 ans avec une atteinte modérée à sévère.

v Le sexe :

Le psoriasis atteint la population générale sans prédilection de sexe, cependant dans la série de l'hôpital militaire de Meknès [7], ainsi que dans notre série de psoriasis modéré à sévère, on a trouvé une prédominance masculine, en rapport probablement avec le retard de consultation des hommes au stade précoce de la maladie, ou probablement avec la prédisposition du sexe masculin aux formes graves du psoriasis.

1.2 physiopathologie

Les principales caractéristiques du psoriasis sont la prolifération et la différenciation anormale des kératinocytes, l'infiltration de l'épiderme par des cellules inflammatoires et enfin, des changements vasculaires. L'interaction entre les différents types cellulaires tels que les cellules épidermiques, les cellules impliquées dans la réponse immunitaire (les cellules T et les cellules présentatrices d'antigènes) et celles du système vasculaire (les cellules endothéliales) semble jouer un rôle dans la pathogenèse de la maladie, mais le défaut primaire responsable de cette maladie reste encore non identifié.

Il s'agit en fait d'une réaction d'hypersensibilité retardée (médiée par les lymphocytes T) avec un déroulement en deux phases :

✓ Une première phase de sensibilisation :

Cliniquement muette qui nécessite la présence d'un antigène non encore identifié, probablement situé dans les kératinocytes (peut-être en relation avec le HLA-Cw6) et qui donneraient ainsi le signal de départ au processus pathologique. Certains auteurs pensent qu'il existe des réactions croisées entre certaines protéines dans les kératinocytes (surtout la kératine) et des antigènes bactériens (les protéines M- des streptocoques) ou viraux [8]. Il est possible que les infections ou les traumatismes induisent eux-mêmes la production des cytokines pro-inflammatoires (le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), l'interféron (IFN)) ainsi que des molécules de co-stimulation et d'adhésion (CD2/LFA-3, LFA-1: ICAM-1) soient nécessaires au préalable pour déclencher une réponse activatrice significative des cellules T [9,10]. Cette phase se déroule au niveau du ganglion lymphatique.

✓ Une deuxième phase d'expression :

Qui est la mieux connue, elle commence par l'activation des lymphocytes T qui établissent une interaction avec les cellules présentatrices d'antigènes, ce qui va activer les deux profils lymphocytaire Th1 et Th17. La réaction inflammatoire ainsi

produite s'accompagne d'une libération par des cellules aussi bien résidentes que migrantes (cellules T, cellules dendritiques, macrophages, mastocytes, kératinocytes, cellules endothéliales, cellules neurales) d'une série de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ), de chémokines (IL-8), de facteurs de croissance (le facteur de croissance vasculaire endothélial = VEGF) et de neuropeptides. Une partie de ces facteurs augmente l'activité proliférative des kératinocytes de la couche basale, tandis que d'autres entraînent le recrutement d'autres cellules pro inflammatoires, en particulier des neutrophiles. Parallèlement l'activation des cellules endothéliales a pour conséquence l'expression des molécules d'adhérence et une vasodilatation qui ralentie le flux sanguin, permettant ainsi l'extravasation des cellules inflammatoires [11, 12, 13,14].

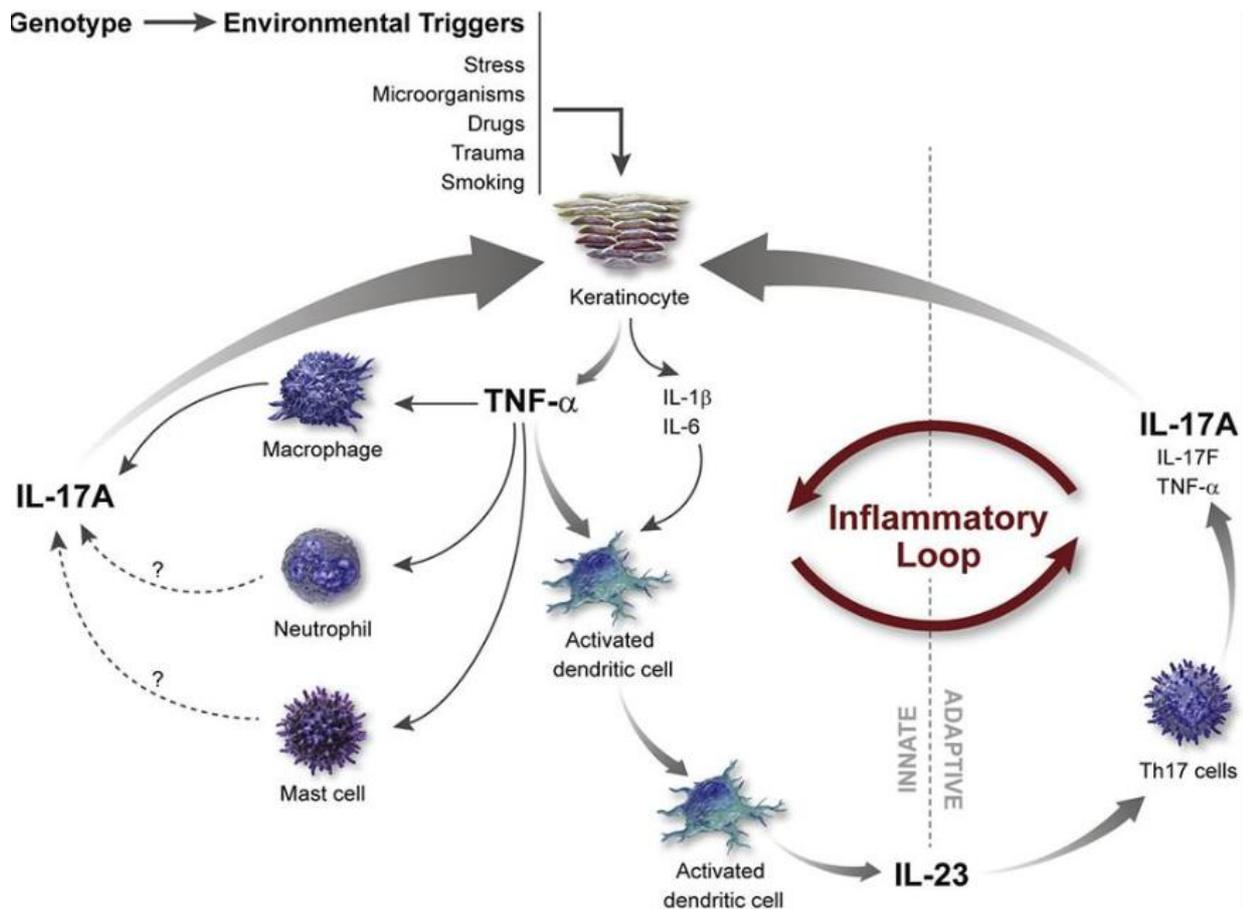


Schéma 1 : les voies d'activation et de génese du psoriasis

1.3 Formes cliniques

1.3.1 Psoriasis en plaques

Psoriasis en plaques ou psoriasis vulgaire, forme la plus fréquente, se présente cliniquement sous forme de plaques érythémato-squameuses, bien limitées, de taille variable, les squames sont habituellement blanchâtres et épaisses, de répartition symétrique sur les zones de pression appelées aussi zones bastions : coude, bord cubital de l'av-bras, genou, régions pré tibiales, région lombosacrée et cuir chevelu. [6,15]

Cette forme est la plus fréquente aussi dans notre série avec un pourcentage de 76,1%



Figure 1 : psoriasis en plaque

1.3.2 Psoriasis en gouttes :

Forme la plus fréquente chez l'enfant et l'adolescent, elle survient généralement suite à un épisode infectieux, elle se présente sous forme de petites plaques érythémateuses, finement squameuses de moins de 1 cm. [16]



Figure 2 : psoriasis en goutte

1.3.3 Psoriasis des plis :

Il se présente comme un intertrigo chronique, fait de placards rouge vifs, peu ou pas squameux, à contours nets, tous les plis peuvent être atteints. Son diagnostic reste difficile, en l'absence de lésions à distance. [15, 16,17]



Figure 3 : psoriasis des plis

1.3.4 Psoriasis du cuir chevelu :

L'atteinte du cuir chevelu se voit assez souvent en association avec l'atteinte cutanée, rarement isolée. Elle se présente soit sous forme de plaques érythémateuses recouvertes de squames sèches ou grasses soit sous forme d'une carapace intéressant tout le cuir chevelu. [18]

Dans notre série, l'atteinte du cuir chevelu était présente dans 72%.



Figure 4 : carapace du cuir chevelu

1.3.5 Psoriasis palmo-plantaire :

Cette forme se présente classiquement sous forme de plaques kératosiques, parfois fissuraires, qui peuvent évoluer vers une véritable KPP. [19]

Dans notre étude 2 cas de KPP ont été traité par méthotrexate, soit 4,3%.



Figure 5 a et b : psoriasis palmo-plantaire

1.3.6 Psoriasis unguéal :

Il s'associe dans 30 à 50% des cas à un psoriasis cutané, isolé ; il pose un vrai problème diagnostique, imposant une biopsie unguéale. Plusieurs aspects peuvent se voir :

Aspect en dés à coudre, trachyonychie, leuconychie, tache d'huile, onycholyse, pachyonychie, paronychie, hémorragies et pustules sous unguéale. [20]

Dans notre série, l'atteinte unguéale était présente dans 89,2% avec un aspect en dés à coudre dans 43,5%, et une pachyonychie dans 45,7% que nous ne

pouvant faire entrer dans le cadre du psoriasis puisque ces patients n'ont pas bénéficié d'un prélèvement mycologique.



Figure 6 : psoriasis ungueal

1.3.7 Psoriasis pustuleux :

Pustulose amicrobienne, on distingue les formes localisées des formes généralisées :

▼ Psoriasis pustuleux palmoplantaire de Barber

Le plus fréquent, favorisée par le tabagisme, l'atteinte palmo-plantaire est symétrique, évoluant vers des placards érythématosquameux, d'allure trichophytoïde.

▼ Psoriasis pustuleux acral (acrodermatite de Hallopeau)

Serait une variante de la forme précédente avec une topographie différente. Effectivement l'atteinte est péri unguéale avec respect des paumes et des plantes, avec une hyperkératose sous unguéale, l'évolution peut se faire vers une généralisation des lésions avec résorption osseuse.

✓ Psoriasis pustuleux généralisé de von Zumbusch

Forme grave, avec des signes généraux importants, elle passe par 3 stades évolutifs :

- *Phase érythémateuse* : grands placards érythémateux rouge vif, oedémateux ± squameux, pouvant évoluer vers une érythrodermie avec respect des paumes, des plantes et du visage.
- *Phase pustuleuse* : apparition rapide de petites pustules blanc jaunâtres, non folliculaires, recouvertes d'une très fine membrane.
- *Phase desquamative* : dessèchement des pustules avec une desquamation en larges lamelleux.

L'introduction des rétinoïdes a nettement amélioré son pronostic.

✓ Psoriasis pustuleux annulaire de Bloch-Lapierre :

Peut être localisé ou généralisé, il débute par des anneaux érythémateux, couverts de squames sur leur partie interne et parsemés de pustules sur leur partie externe. Ils évoluent de façon excentrique comme un érythème annulaire centrifuge.

[21]



Figure 7 : psoriasis pustuleux

1.3.8 Érythrodermie psoriasique

On distingue deux aspects :

- La forme sèche : Les lésions sont généralisées, non infiltrées, diffuses avec des espaces de peau saine. Les squames sont moins adhérentes. On note l'absence du prurit en général. L'évolution est bonne sous traitement.
- La forme humide: plus sévère, faite d'un érythème et d'un œdème généralisés, sans espaces de peau saine. Le prurit est important. L'état général est altéré avec risque de complications et de décès. [6,15]

Dans notre série l'érythrodermie psoriasique était présente chez 3 patients soit 6,5%.



Figure 8 : érythrodermie psoriasique

1.3.9 Psoriasis arthropatique :

Il s'agit d'un rhumatisme inflammatoire chronique, qui apparait plusieurs années après l'atteinte cutanée et ceci dans les deux tiers des cas, on distingue la forme axiale qui est plus fréquente chez les hommes, alors que l'atteinte périphérique se voit essentiellement chez la femme. Les déformations articulaires sont possibles.

Au Maroc, 10% des patients psoriasiques développent une atteinte articulaire, l'âge de début moyen se situe entre 50 et 60 ans sans réelle prédominance de sexe. [22]

Dans notre étude, le psoriasis arthropatique représentait 13%.



Figure9 a et b : Déformations des orteils chez un malade ayant un psoriasis arthropathique avec des manifestations cutanées

1.4 le syndrome métabolique :

Le syndrome métabolique dénommé également syndrome d'insulino-résistance est un groupe de désordres cliniques, associé fréquemment au psoriasis, comprenant l'obésité viscérale abdominale, l'insulino-résistance, l'intolérance au glucose, l'HTA et la dyslipidémie. [23,24]

Dans une étude menée dans notre service sur un an, de novembre 2011 à novembre 2012, le syndrome métabolique était retrouvé chez 42% des patients psoriasiques.

Dans la série de l'hôpital militaire de Meknès, le syndrome métabolique était retrouvé dans 45%.

1.5 Traitement

L'arsenal thérapeutique du psoriasis est en perpétuelle progression surtout en matière de biothérapie. La prise en charge dépend de la forme clinique mais surtout de l'étendue des lésions.

1.5.1 Les mesures générales :

Le médecin doit bien expliquer l'implication de facteurs génétiques et environnementaux, dans le psoriasis, les facteurs aggravants comme le stress, les infections surtout streptococciques, la consommation excessive d'alcool, de tabac ainsi que le rôle inducteur de certains médicaments comme les bêtabloqueurs, les antimalariens, le lithium, et l'interféron.

Le retentissement psychologique de cette pathologie chronique, doit être pris en considération par le médecin traitant, grâce au DLQI : index de la qualité de vie : dermatology index of disease activity (peu altérée si <5, altérée si entre 5 et 10, très altérée si >10) [25]

1.5.2 Les traitements locaux :

Les traitements locaux sont adoptés pour les formes légères de psoriasis, c'est-à-dire lorsque la surface corporelle atteinte est inférieure à 15% ou en associations avec d'autres traitements systémiques. Les principaux traitements locaux incluent les dermocorticoïdes, les analogues de la vitamine D3, un rétinoïde par voie locale, l'acide salicylique et les émoullients, disponibles sous différentes formes (lotion, pommade) [26]

Les traitements à base de goudron sont abandonnés, en raison des effets secondaires (les odeurs, les taches et les risques cancérigènes).

✓ L'acide salicylique :

Traitement réducteur de l'hyperkératose, utilisé à des concentrations allant de 2 à 30% chez l'adulte et de 1% chez l'enfant afin d'éviter l'intoxication salicylée. [26]

▼ Les corticoïdes locaux :

Restent le traitement le plus largement prescrit pour le psoriasis avec une action anti-inflammatoire, immuno-modulatrice et anti-proliférative, sur les kératinocytes.

Ils en existent avec différents niveaux d'activité, de faible (hydrocortisone, hydracort®) à très forte activité (Bétaméthasone, Diprolène ®) et, parfois combinés avec d'autres traitements comme l'acide salicylique (Bétaméthasone et acide salicylique, Diprosalic ®). Ce traitement doit être de courte durée avec un arrêt progressif afin d'éviter les effets secondaires locaux à type d'atrophie cutanée et de tachyphylaxie [27,28].

▼ Les analogues de la vitamine D3 :

Comme le calcipotriol (Daivonex ®), elles neutralisent la prolifération kératinocytaire et modulent la différenciation kératinocytaire. Elles peuvent être associées avec un dermocorticoïde (bétaméthasone, Daivobet ®). Même si ce traitement n'entraîne pas d'atrophie cutanée, ni une récurrence après arrêt du traitement, il existe cependant : une possibilité d'irritation cutanée, surtout au niveau du visage et des plis, le risque d'hypercalcémie et d'hypoparathyroïdie observé surtout chez les patients avec insuffisance rénale ou avec trouble du métabolisme calcique [29].

✓ Rétinoïde topique (Tazarotène, Zorac®) :

Son utilisation est restreinte en raison de son fort potentiel inflammatoire et irritant (brûlure, érythème). Il agit sur l'hyperprolifération et l'anomalie de différenciation des kératinocytes. [26]

✓ Bains de sel marin, de soufre et d'huiles :

Peuvent compléter les traitements locaux.

1.6 La photothérapie :

L'effet favorable de l'exposition solaire sur le psoriasis est bien connu. En cas de réponse insuffisante au premier type de traitement ou en cas de lésions plus étendues, atteignant plus de 20% de la surface corporelle, le traitement par photothérapie peut être envisagé. Les différentes techniques de photothérapie incluent les photothérapies UVB, la Puvathérapie orale et locale, et l'héliothérapie naturelle [26].

ü UVB : L'UVB thérapie est souvent utilisée 2 à 3 fois par semaine avec une dose initiale selon le phototype ou 70% de la dose érythémateuse minimale avec une augmentation prudente (de 30% si pas d'érythème, 20% si érythème minime) une fois une bonne réponse est atteinte il faut réduire la fréquence du traitement.

Les principaux effets secondaires : érythème, brûlure, dyschromie et hyperpigmentation.

Les contre-indications : le xeroderma pigmentosum et les autres génodermatoses, le lupus érythémateux systémique, les photodermatoses et les cancers cutanés. [30]

ü PUVA-thérapie : Elle associe une exposition de 2 ou 3 séances par semaine, pendant une dizaine de semaines, au rayonnement UVA (de 320 à 400nm) et la prise simultanée de psoralènes, des substances photo-sensibilisantes telles que la Méladinine® ou le Psoraderm®. Cependant, elle fait figure de second choix en raison de ses nombreuses contre-indications (hypersensibilité à la lumière,

cataracte, insuffisance hépatique et rénale), et de ses effets indésirables (douleur, allergie, vieillissement et cancers cutanés). [30]

1.7 Traitements systémiques :

Pour les formes plus sévères et résistantes au traitement, une thérapie systémique est envisagée avec des rétinoïdes, le méthotrexate ou la cyclosporine [26].

La corticothérapie systémique est interdite en raison du risque de rebond avec évolution vers une forme plus grave comme la forme pustuleuse ou érythrodermique du psoriasis. Pour le choix de chaque traitement, une bonne connaissance des contre-indications et des effets indésirables sont nécessaires pour une administration correcte de ces médicaments.

Le méthotrexate :

Le méthotrexate fait l'objet de notre étude et sera détaillé dans un autre chapitre.

La cyclosporine (Néoral*) :

Est un puissant immunosuppresseur, spécifique des lymphocytes T, qui inhibe les réactions immunitaires à médiation cellulaire. En se fixant sur un récepteur spécifique, elle bloque la voie d'activation calcineurine (phosphatase) dépendante et par conséquent, inhibe la production de cytokines nécessaires à la réponse immune (IL-2) ainsi que leur libération. [1, 2, 3, 31, 32,33]

Les rétinoïdes [Etrétinate (Tigason*) Acitrétine (Soriatane*)] :

Action antimitotique, anti-inflammatoire, et immunomodulatrice (action sur les lymphocytes T, les Cs de langerhans et les PNN). Ils réduisent la prolifération des kératinocytes et favorisent leur différenciation. Il est tératogène, d'où sa contre-indication chez la femme enceinte et son utilisation obligatoire avec des contraceptions pendant et jusqu'à deux ans après l'arrêt du traitement [1, 2, 3,33]

Les agents biologiques :

En plus des traitements classiques, la recherche effectuée sur le système immunitaire et sur son rôle, particulièrement celui des lymphocytes T dans le psoriasis a permis la mise au point d'agents biologiques qui réduisent l'étendue et la sévérité de la maladie et ciblent les causes sous-jacentes du psoriasis . Ils représentent une importante percée dans le traitement du psoriasis modéré à sévère.

Ces agents biologiques sont soit des protéines de fusion ou des anticorps inhibant le TNF α ou l'activation lymphocytaire. Ils sont indiqués après échec de 2 traitements systémiques y compris la Puvathérapie, ou si altération profonde de la qualité de vie.

Bilan pré-thérapeutique : bilan infectieux, AC antinucléaires.

Contre Indication : pathologie infectieuse évolutive ; tuberculose quiescente ou en évolution ; Insuffisance cardiaque ; cancer ou lymphome ; la sclérose en plaque ; grossesse ou allaitement; les vaccins vivants atténués doivent être pratiqués avant le début du traitement. [33-37]

L'étanercept (Enbrel®)

Est une molécule entièrement humaine avec un récepteur au TNF. Il est capable de se lier au TNF l'empêchant ainsi d'atteindre ses récepteurs membranaires. La liaison de l'étanercept au TNF le rend biologiquement inactif et induit de ce fait une diminution de l'activité inflammatoire.

✓ Indication : psoriasis arthropatique, polyarthrite rhumatoïde, psoriasis pustuleux, psoriasis palmo-plantaire réfractaire aux autres traitements. [33-37]

L'infliximab (Rémicade®)

Est un anticorps monoclonal chimérique (humain-murin) qui se lie au TNF α . Il inhibe la production d'autres cytokines proinflammatoires, réduisant l'infiltration cellulaire et éventuellement la prolifération des kératinocytes.

▼ Indication : l'arthrite psoriasique, psoriasis pustuleux chez les patients résistants aux thérapeutiques usuels.

▼ Effets secondaires : infections, lymphomes (lymphomes non hodgkiniens) induction à long terme de lupus érythémateux [30,33-37]

Adalimumab (Humira®)

C'est un anticorps monoclonal humain recombinant anti-TNF α . En France, l'adalimumab a d'abord été indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique en 2005, avant d'obtenir en janvier 2008 l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement du psoriasis. [30,33-37]

Dans notre série aucun patient n'a pu bénéficier de la biothérapie, du fait de son prix qui est trop élevé par rapport au niveau socioéconomique de notre échantillon, et également parce que cette thérapie n'est pas remboursable dans cette indication par l'assurance maladie.

2. Méthotrexate

Depuis 1953, le méthotrexate a été utilisée aux Etats-Unis comme traitement antinéoplasique. Et depuis les années 1980, vu ses propriétés antiprolifératives et immunosuppressives, le méthotrexate a été utilisé pour traiter les grossesses ectopiques, mais aussi des pathologies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis. [39]

2.1 Mode d'action

Le méthotrexate est un analogue de l'acide folique, cofacteur essentiel dans la synthèse de précurseurs de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et de l'acide ribonucléique (ARN). Pour être actif, l'acide folique doit être réduit en tétrahydrofolates par une enzyme : la dihydrofolate réductase (DHFR). Le méthotrexate inhibe ainsi la DHFR par compétition avec l'acide folique, interrompant la synthèse de l'ADN et de l'ARN. Il est donc essentiellement toxique pour les tissus

à renouvellement rapide comme l' épithélium intestinal, la moelle osseuse et les tissus néoplasiques. [39, 40,41]

2.2 Propriétés pharmacodynamiques

L'efficacité du méthotrexate dans le psoriasis résulte de son action antiproliférative liée à l'inhibition de la DHFR, mais également à ses activités anti-inflammatoires et immunomodulatrices, en effet, le méthotrexate inhibe le chimiotactisme des polynucléaires, inhibe la réaction inflammatoire cutanée induite par la fraction C5a du complément, et diminue le nombre de cellules dendritiques dans l'épiderme.

Le méthotrexate pourrait également inhiber de façon dose-dépendante la liaison de l'IL-1 avec ses récepteurs sur les lymphocytes T.

Pharmacocinétique

Absorption

La biodisponibilité du méthotrexate, après administration orale ou intramusculaire aux doses utilisées en dermatologie, est bonne. Elle est voisine de 80 %. La concentration plasmatique maximale est atteinte en moyenne autour de deux heures après une prise orale, en une heure après une injection intramusculaire.

Diffusion et liaison protéique

Le méthotrexate pénètre dans la cellule cible essentiellement par un système de transport actif et pour une faible portion par diffusion passive. Il est transformé dans le milieu intracellulaire en dérivés de poly glutamates actifs. Ces dérivés sont très lentement relargués dans le milieu extracellulaire et responsable des effets rémanents de la molécule.

Le méthotrexate est lié dans 50 à 70 % aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine. La fraction libre, seule active, se trouve augmentée en cas d'hypo albuminémie ou de compétition avec d'autres molécules, augmentant ainsi le risque de toxicité.

Métabolisme et élimination

Le méthotrexate est faiblement métabolisé par une aldéhyde oxydase hépatique, le principal métabolite étant le 7-hydroxy-méthotrexate. Le méthotrexate est rapidement éliminé sous forme inchangée par voie urinaire (50 à 80 %) et a un moindre degré par voie biliaire. Il est soumis à un cycle enterohépatique, ce qui explique une demi-vie d'élimination prolongée, de l'ordre de dix heures. L'élimination est diminuée en cas d'insuffisance rénale avec risque de majoration de la toxicité de la molécule.

Relation concentration-effet

Il a été montré qu'il existe une bonne corrélation entre les concentrations plasmatiques ou intra-érythrocytaires du méthotrexate et son efficacité sur les lésions de psoriasis. Cela permettra, d'adapter la posologie de la molécule à chaque malade en fonction des concentrations mesurées après les premières prises.

Présentation, voie d'administration et prix

Le méthotrexate est administré une fois par semaine par voie intramusculaire (Méthoject[®], Ledertrexate[®]) ou orale (Novatrex[®], Imeth[®], Méthotrexate Bellon[®], Méthotrexate Mylan[®], Méthotrexate Teva[®]). Cette dernière est fractionnée en trois prises à 12 heures d'intervalle.

Au Maroc, nous disposons de la voie injectable seule.

Nom commercial	Substance active	Forme & présentation	Prix public maroc (PPM)	(P) : princeps (G) : générique	Remboursement
LEDERTREXATE	METHOTREXATE 5mg	SOLUTION INJECTABLE (1 flacon 2ml)	20,40 DH	P	REMBOURSSABLE
LEDERTREXATE	METHOTREXATE 25mg	SOLUTION INJECTABLE (1 flacon 1ml)	36,30 DH	P	REMBOURSSABLE
METHOTREXATEBELLO N	METHOTREXATE 5mg	SOLUTION INJECTABLE (1 flacon 2ml)	21,20 DH	P	REMBOURSSABLE
METHOTREXATEBELLO N	METHOTREXATE 25mg	SOLUTION INJECTABLE (1 flacon 1ml)	36,30 DH	P	REMBOURSSABLE
METHOTREXATEMYLAN	METHOTREXATE 5mg	SOLUTION INJECTABLE (10 flacon 2ml)	178,00 DH	G	REMBOURSSABLE

Interactions médicamenteuses

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

- Augmentation de la fraction libre plasmatique : c'est le cas des sulfamides, de l'acide salicylique, la tétracycline, le chloramphénicol, la phénytoïne, la phénylbutazone et les barbituriques.
- Diminution de l'élimination rénale : par des médicaments qui réduisent le flux sanguin rénal comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens, toutes les substances néphrotoxiques, et l'aspirine.
- Diminution de l'absorption digestive : par des antibiotiques non absorbés par la muqueuse digestive comme la néomycine ou la colistine.
- Interactions pharmacodynamiques : les médicaments qui diminuent le taux des folates intracellulaires (sulfamides, phénytoïne) peuvent augmenter la toxicité du méthotrexate.

L'acide folinique est susceptible de diminuer la toxicité et l'efficacité du méthotrexate alors que l'acide folique diminuerait la toxicité sans affecter l'efficacité du méthotrexate. [39-42]

2.3 Indication en dermatologie

Le méthotrexate possède l'AMM, obtenue en 1992, pour le traitement du psoriasis. Le cadre officiel de prescription est « le psoriasis de l'adulte dans sa forme étendue plus de 50 % de surface corporelle et résistant aux thérapeutiques classiques comme la puvathérapie et les rétinoïdes, l'érythrodermie psoriasique, et le psoriasis pustuleux généralisé» [7]. Malgré l'absence de cadre officiel jusqu'à 1992, le méthotrexate était utilisé « hors AMM » depuis plus de 30 ans par les dermatologues dans le traitement du psoriasis.

Les posologies utilisées dans cette indication varient de 7,5 à 30 mg/semaine en recherchant dès que possible la dose minimale efficace, prise per os ou par voie intramusculaire, en une seule prise hebdomadaire.

Le méthotrexate à doses modérées a été utilisé pour ses propriétés anti-inflammatoires et ou immunosuppressives dans beaucoup d'autres maladies dermatologiques tels que :

- ✓ Le pityriasis rubra pilaire
- ✓ Les lymphomes cutanés T
- ✓ La Dermatomyosite
- ✓ La Sarcoïdose
- ✓ Le lupus érythémateux

Effets secondaires

Les principaux effets secondaires sont résumés dans le tableau suivant :

Les plus fréquents	Nausées, malaise, chute des cheveux
Fréquent	Anomalies des transaminases et de la NFS, ulcères gastro-intestinaux
Occasionnel	Fièvre, dépression, infections,
Rare	Néphrotoxicité, fibrose hépatique, cirrhoses
Très rare	Pneumonie interstitielle, alvéolite

2.4 Prescription de méthotrexate

2.4.1 Bilan pré thérapeutique

Commence par un examen clinique minutieux à la recherche d'éventuelles contre indications ou précautions d'emploi. Les modalités du traitement doivent être précisément expliquées et comprises. Une contraception efficace doit être instaurée chez la femme.

Le bilan paraclinique se compose d'une numération formule sanguine (NFS) et d'une numération plaquettaire, créatinine et urée plasmatiques, transaminases, γ -GT, phosphatases alcalines, bilirubine, albuminémie, sérologies des hépatites B et C et VIH, test de grossesse, IDR et recherche de BK dans les crachats dans notre contexte marocain avec une radiographie du thorax. Une ponction biopsie hépatique pré-thérapeutique ou un fibroscann doivent être réalisés. [39-42]

✓ Les contres indications :

Contres indications absolu

- § Infections sévères
- § Les atteintes hépatiques évolutives et la cirrhose
- § Insuffisance rénale
- § Grossesse et allaitement
- § Une consommation excessive d'alcool
- § Une atteinte hématologique (anémie, leuco neutropénie, thrombopénie)
- § Un déficit immunitaire
- § Ulcère gastrique
- § Pneumopathie

Contres indications relative

- § Insuffisance hépatique et rénale
- § Age avancé
- § Ulcère duodéal
- § Hépatites virales
- § Mauvaise observance thérapeutique
- § Désire de grossesse
- § Gastrite
- § Diabète sucré
- § Néoplasies antérieures
- § Insuffisance cardiaque congestive [39-42]

2.4.2 Précaution d'administration et association

Une première dose de 5 mg est administrée afin de rechercher une réaction idiosyncrasique, non dose-dépendante. Par la suite, si bonne tolérance, la dose thérapeutique sera augmentée en général entre 7,5 et 30 mg /kg/j à la recherche de la dose minimale efficace. L'administration orale systématique d'acide folique

(Speciafoldine®, cp 5 mg) à raison d'un comprimé par jour, sauf le jour de la prise du méthotrexate, ou à raison de 2 cp le lendemain de l'injection, permet d'améliorer de manière importante la tolérance hématologique et digestive. [43]

2.4.3 Surveillance

La NFS et les transaminases doivent être surveillées toutes les semaines pendant le premier mois de traitement, puis chaque mois pendant les trois mois suivants et enfin une fois chaque 3 mois par la suite. Les autres paramètres du bilan hépatique tels que les phosphatases alcalines, les γ -GT et la bilirubine, fonction rénale et l'albuminémie seront surveillés tous les trois à six mois. Un cliché thoracique annuel est à discuter en raison du faible risque de fibrose progressive. En l'absence d'anomalie hépatique, une PBH systématique ou un fibroscann doit être envisagés pour une dose cumulée comprise entre 1,5 et 4 g de méthotrexate. [39-42]

3. Méthotrexate et Psoriasis

3.1 Indication

Le méthotrexate (MTX) reste le pilier du traitement du psoriasis modéré à sévère, depuis sa première utilisation il y'a près d'un demi-siècle. Au fil des ans, son efficacité, son faible coût, la facilité relative de son administration, ont contribué à faire du MTX ; le médicament de choix dans la gestion de psoriasis modéré à sévère.

3.2 Efficacité

Une étude menée au service de Dermatologie de Casablanca sur une période de 15 ans (janvier 1991- décembre 2004), 2 013 patients atteints de psoriasis ont été colligés au service dont 458 patients hospitalisés pour formes graves. Parmi les 458 patients, 77 cas (16,8 %) étaient traités par méthotrexate. La dose hebdomadaire du méthotrexate variait de 10 à 25 mg en IM. La durée d'évolution sous traitement était en moyenne de 78 mois. L'évolution était favorable dans 53,2 % des cas, avec une rémission partielle dans 22 % des cas. L'aggravation était notée dans 16,8 % des cas. [44]

Une autre étude menée en Tunisie, de janvier 2002 à décembre 2009. 21 patients atteints de psoriasis sévère et mis sous méthotrexate ont été recensés. La rémission était totale dans 62 % des cas et partielle dans 28,5 % des cas. [45]

Dans notre série le recours au MTX était nécessaire et ceci après échec des dermocorticoïdes dans 39 cas, le calcipotriol dans 5 cas et la photothérapie dans 2 cas. La dose hebdomadaire du MTX variait de 10 à 30 mg. La durée moyenne de traitement était de 16,19 mois. Le suivi des patients se faisait grâce à un bilan biologique (NFS, bilan hépatique et rénal), et au fibroscann à la recherche de fibrose hépatique. La supplémentation par l'acide folique était réalisée chez 82,7%.

Son efficacité a été constatée à partir du troisième mois, 50% des patients étaient en rémission complète après 24 mois de traitement. Les effets secondaires rarement rencontrés dans notre étude, probablement grâce au suivi régulier des patients et la supplémentation en acide folique. Par ailleurs le faible prix du MTX a élargit les indications de sa prescription, surtout chez les patients avec un niveau socio-économique bas. En effet, le calcul du cout du traitement sur un an chez un patient de 60 KG, sans prendre en considération le cout du bilan, en comparant le Rémicade et le MTX a objectivé respectivement un prix de 205752 DH contre 1815

DH. Le MTX reste pour nous un traitement de choix, qu'on a l'habitude de prescrire : il est sur, efficace, de faible cout et bien toléré.

Les biothérapies sont aussi efficace que le MTX avec moins d'effets secondaires, cependant leur coût reste élevé, d'autant plus qu'ils ne sont pas remboursé par la sécurité sociale. Dans notre contexte, le MTX reste le traitement de première ligne pour le psoriasis modéré à sévère.

VI. Limite de l'étude

Les implications pratiques de nos résultats sont toutefois nuancées par un certain nombre de limites :

- ü Le caractère rétro-prospectif de l'étude nous a posé le problème de recueil des données concernant le SKINDEX, l'atteinte unguéale et celle du cuir chevelu.
- ü Les ruptures inopinées du MTX, la non disponibilité de la forme orale et de l'acide folique, entravaient notre prescription.
- ü La nécessité des bilans de surveillance du MTX, et des comorbidités, était parfois une cause d'arrêt et de changement de traitement.

VII. Perspectives

Nous considérons les résultats de notre travail comme étant des résultats préliminaires nécessitant d'être mieux étayés à l'avenir par de larges études prospectives comparatives et multicentriques avec un échantillonnage plus représentatif, en utilisant des scores d'évaluation validés (SKINDEX, DLQI).

Comparer l'efficacité du MTX dans le traitement d'autres dermatoses (dermatomyosite, sarcoïdose, prurigo, pelade,.....) avec son efficacité dans le traitement du psoriasis.

VIII. Conclusion

Le MTX a été le traitement standard du psoriasis modérée à sévère depuis plus de cinq décennies. Son efficacité est indiscutable, et il est important de reconnaître que le MTX continuera à être le pilier du traitement du psoriasis, en particulier dans les pays en développement, en raison de son rapport coût-efficacité.

IX. Résumé

Introduction

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique, son traitement peut être local ou général. Le méthotrexate (MTX) est parmi les traitements systémiques du psoriasis modéré à sévère.

Le but de notre étude est d'évaluer la place du MTX dans le traitement du psoriasis dans notre contexte marocain.

Matériels et méthodes

Etude rétrospective menée au service de dermatologie de 2010 à 2013. Tous les cas de psoriasis ont été inclus et les dossiers des patients traités par MTX ont été étudiés. Une fiche préétablie a été remplie pour chaque patient précisant le type du psoriasis, les indications, les modalités de prescription, de surveillance, l'évolution et les effets secondaires.

Résultats

Parmi tous les cas de psoriasis, 46 ont répondu aux critères d'inclusions. Il s'agissait de patients de sexe masculin dans 58,7 % des cas, de sujets âgés entre 18 et 45 ans dans 45,7% des cas et de plus de 45 ans dans 41,3% des cas, alors que 13% étaient des enfants. Les formes cliniques étaient réparties comme suit : psoriasis vulgaire dans 35 cas (76,1%), suivi du psoriasis arthropathique dans 6 cas (13%), le psoriasis érythrodermique dans 3 cas (6,5%) et la kératose palmo-plantaire psoriasique dans 2 cas (4,3%).

56,5% avaient une surface corporelle(SC) atteinte comprise entre 25 et 50%, 21,7% avaient une surface comprise entre 50 et 70%. 84,8% ont été déjà traité par dermocorticoïdes. La dose hebdomadaire du MTX variait de 10 à 30 mg. La durée moyenne de traitement était de 16,19 mois. Le suivi des patients se faisait grâce à

un bilan biologique (NFS, bilan hépatique et rénal), et au fibroscann à la recherche de fibrose hépatique.

L'évolution était marquée par une rémission complète dans 50% des cas, avec un maximum de réponse obtenu à 24 mois. Les effets secondaires étaient essentiellement à type d'intolérance digestive, cytolyse et insuffisance rénale notés dans seulement 3 cas.

Discussion

Le MTX est un analogue de l'acide folique, ayant une action à la fois antiproliférative, anti-inflammatoire et immunomodulatrice. Il a été utilisé depuis plus de 40 ans dans le traitement du psoriasis modéré à sévère. Dans notre série le recours au MTX était nécessaire et ceci après échec des dermocorticoïdes dans 39 cas, le calcipotriol dans 5 cas et la photothérapie dans 2 cas. Son efficacité a été constatée à partir du troisième mois, 50% des patients étaient en rémission complète après 24 mois de traitement. Les effets secondaires rarement rencontrés dans notre étude ainsi que le faible prix du MTX ont élargis les indications de sa prescription.

Les biothérapies sont aussi efficace que le MTX avec moins d'effets secondaires, cependant leur coût reste élevé, d'autant plus qu'ils ne sont pas remboursé par la sécurité sociale. Dans notre contexte, le MTX reste le traitement de première ligne pour le psoriasis modéré à sévère.

Conclusion :

Le MTX est une molécule de référence dans le traitement du psoriasis modéré à sévère, avec un meilleur rapport coût/bénéfice/risque.

X. Références

- [1] Pathirana D, Nast A, Ormerod AD, Reytan N, Saiag P, Smith CH. Systemic Treatment of Psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010; 24 (12):1458-67
- [2] Paula C, Bachelez H. Traitement du psoriasis en pratique pour le rhumatologue. *Revue du rhumatisme monographies* 2011, 78 145-51
- [3] Paul C, Gallini A, Maza A, Montaudié H, Sbidian E, Aractingi S. Evidence-based recommandations sur conventionnelles traitements systémiques dans le psoriasis: examen systématique et l'opinion d'experts d'un panel de dermatologues. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011, 25 2:2-11
- [4] Basko P, Petronic R. Psoriasis: epidemiology, natural history, and differential diagnosis.
Psoriasis: Targets and Therapy 2012; 2 67-76
- [5] Sekkat A. situation et prévalence du psoriasis au Maroc. *Ann Dermatol Venerol*; 2012; 139:3-4.
- [6] Kellati A. le psoriasis et le syndrome métabolique : Etude cas témoin avec recueil prospectif des Données. Thèse en Médecine n°079/13. Fès
- [7] Eljamaly J. Psoriasis et méthotrexate: efficacité, tolérance et place thérapeutique. Thèse en Médecine n°079/14. Fès
- [8] Prinz JC. Nouveaux aspects de la pathogenèse du psoriasis. *J Dermatol Ges Dtsch*. juin 2004; 2 (6) :448-56.
- [9] Nikhil Y, Braathen Lasse R. Le psoriasis vulgaire: de la pathogenèse au traitement *Forum Med suisse* 2006; 6; 549-54
- [10] BERARD F, NICOLAS F. Physiopathologie du psoriasis *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130:837-42

- [11] Jullien D, Solignac M. Une nouvelle vue du psoriasis. Ann Dermatol Venereol. 2010, 137:3-7.
- [12] Boulinguez S. Actualités – Psoriasis. Ann Dermatol Venereo (2011) 138, 1-5
- [13] Jullien D. Physiopathologie du psoriasis. Ann Dermatol Venereo (2012) 139, 68-72
- [14] Jullien D. Psoriasis : une maladie systémique inflammatoire chronique Ann Dermatol Venereo (2008)135, 296-300
- [15] Benchikhi H, Amal S, Hassam B. les formes graves de psoriasis. Ann Dermatol Venereo 2012; 139:19-25
- [16] Mahé E. de Prost Y. Psoriasis de l'enfant. Journal de pédiatrie et de puériculture 17 (2004) 380-386
- [17] Karabudak Abuaf O, Dogan B. Management of guttate psoriasis in patients with associated streptococcal infection. Psoriasis: Targets and Therapy 2012;2 89-94
- [18] Richard-Lallemand MA. État des lieux sur le psoriasis du cuir chevelu. Ann Dermatol Venereo (2009), 136, 34-38
- [19] Feldman SR, Fleischer AB, Rebaussin DM, Rapp SR, Bradham DD, Exum ML et al .the economic impact of psoriasis increases with psoriasis severity. J Am Acad Dermatol 1997; 37; 564- 69
- [20] Cribier B. Psoriasis : formes rares ou inhabituelles. Ann Dermatol Venereo (2012) 139, 39-45
- [21] Bachelez H. Psoriasis pustuleux. Ann Dermatol Venereo (2012) 139, 34-38

- [22] Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE, Maradit Kermersh . Trends in incidence of adulte onset psoriasis over 3 decades: a population based study. J.Am Acad Dermaol 2009; 60(3)394-401
- [23] Marne Bhat R, Peter Pinto H. Lipid profile in psoriasis patients. Psoriasis: Targets and Therapy 2012;2 77-80
- [24] Pearson K.C. Armstrong A. W. Psoriasis and cardiovascular disease: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. Psoriasis: Targets and Therapy 2012;2 1-11
- [25] Xi Tan, Feldman S R, Balkrishnan R. Quality of life issues and measurement in patients with psoriasis. Psoriasis: Targets and Therapy 2012;2 13-23
- [26] Thivolet J,Nicolas J. Psoriasis de la clinique à la thérapeutique, 1997,5-21,35_101
- [27] Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L, et al. The new topical ascomycin derivative
- SCZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. Br J Dermatol 2001; 144: 507-13.
- [28] Reitamo S, Rissanen J, Remitz A, et al. Tacrolimus does not affect collagen synthesis: results of a single-center randomized trial. J Invest Dermatol 1998; 111: 396-98
- [29] Rejeski WJ. Mihalko SL. Physical Activity and Quality of Life in Older adults. Journal of Gerontology: Biological and Medical Sciences, 2001 56A. 23-35

- [30] Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C et al. European S3 Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23
- [31] Robert E, Kalb B, Strober P, Gerald W. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J AM ACAD DERMATOL* 60, 5, 824-837
- [32] Cuellar ML, Espinoza LR. Utilisation du méthotrexate dans le psoriasis et l'arthrite psoriasique. *Rheum Dis Clin North Am.* novembre 1997; 23 (4) :797-809.
- [33] Pathirana D and al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2009)
- [34] Levy L, Solomon S M, Emer J J. Biologics in the treatment of psoriasis and emerging new therapies in the pipeline. *Psoriasis: Targets and Therapy* 2012:2 29-43
- [35] Molteni S, Reali E. Biomarkers in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of psoriasis
Psoriasis: Targets and Therapy 2012:2 55-66
- [36] Kimball A.B. Efficacité et sécurité à long terme de l'ustekinumab chez les patients atteints de psoriasis modéré à sévère après cinq ans de suivi. *Ann Dermatol Venereo* (2012).10.258
- [37] Levy-Roya A, Porchera R, de Fonclared A L, Morela P, Dupuya A. Efficacité des anti-TNF dans le psoriasis : revue systématique et représentation graphique. *Ann Dermatol Venereo* (2009) 136, 315—22
- [38] Viguier M. Efficacité et tolérance des anti-TNF alpha dans le psoriasis pustuleux généralisé. *Ann Dermatol Venereo* (2012) 10.013

- [39] Lebrun-Vignes B, Bachelez H , Chosidow O. Le methotrexate en dermatologie :
pharmacologie, indications, utilisation et précautions d'emploi. Rev Med Interne 1999; 20: 384-92
- [40] Roenigk HH Jr , Auerbach R , Maibach H , G Weinstein , Lebwohl M .
Methotrexate in psoriasis: Consensus conference J Am Acad Dermatol.
1998; 38 (3):478-85.
- [41] Montaudie H. Methotrexate in psoriasis: a systematic review of
treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver
toxicity. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011, 25:12-18
- [42] Beylot-Barrya M, Le Maitre M. Méthotrexate. Ann Dermatol Venereo
(2011) 138, 833-35
- [43] groupe de recherche sur le psoriasis de la Société française de
dermatologie. Information letter on treatment of psoriasis with
methotrexate. Ann Dermatol Venereol. 2011; 138 (12) :874-5
- [44] Skali SS, Jamali Mj, Benchikhi Hb Lakhdar HI. Psoriasis et méthotrexate:
77 cas. Ann
Dermatol Venereol 2005;132:971-79
- [45] Khaled A, Ben Hamida M, Zeglaoui F, Kharfi M, Ezzine N, Fazaa B.
Traitement de psoriasis par le méthotrexate dans la période de
biothérapies : une étude dans 21 tunisiens patients. Thérapie.2012 ; 67
(1) :49-52.