

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N° 77

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Méthotrexate dans le psoriasis en plaques.
Étude multicentrique prospective française en vie réelle

Présentée et soutenue publiquement
le 21 mai 2019

Par

Amélie TOURNIER

Née le 10 octobre 1991 à Saint-Germain-en-Laye (78)

Dirigée par M. Le Docteur Emmanuel Mahé, PH

Jury :

Mme Le Professeur Isabelle Bourgault-Villada, PU-PH Présidente

M. Le Professeur Vincent Descamps, PU-PH

M. Le Professeur Jérôme Avouac, PU-PH

Remerciements

A Madame le Professeur Isabelle Bourgault-Villada, qui me fait l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie pour le temps que vous avez accordé à mon travail, votre disponibilité et votre sympathie.

A Monsieur le Docteur Emmanuel Mahé. Je vous remercie de m'avoir encadrée dans ce travail et m'avoir fait découvrir la dermatologie dans votre service. Je vous suis très reconnaissante de m'avoir permis de travailler sur un sujet qui m'intéresse tant, et vous remercie pour le temps que vous m'avez consacré.

A Monsieur le Professeur Vincent Descamps, pour son accueil chaleureux dans son service lors de mon internat. Un grand merci pour votre écoute toujours attentive, et pour votre volonté toujours intacte de nous transmettre vos connaissances.

A Monsieur le Professeur Jérôme Avouac, merci de m'avoir appris tant de choses en rhumatologie et en médecine lorsque je débutais mon internat, dans une ambiance toujours conviviale et agréable. Je vous remercie d'avoir répondu présent pour ce moment symbolique qui marque la fin de mes études.

A monsieur le Docteur Alain Beauchet, pour son aide précieuse dans les analyses statistiques de cette étude.

A ma maman, merci d'avoir été la mère la plus aimante et la plus parfaite qui soit, de m'avoir permis de faire les études qui me convenaient et de m'avoir soutenue tous les jours, dans les moments les meilleurs comme les plus compliqués. Je ne te le dis sûrement pas assez mais je t'aime fort. Si je suis là c'est grâce à toi.

A Bruno, car c'est aussi grâce à toi que je suis ici, grâce à tous ces problèmes de maths résolus ensemble qui me donnaient l'envie de me surpasser pour réussir avant toi. Si j'ai mon caractère aujourd'hui c'est aussi un peu grâce (à cause ?) de toi. Et après tant d'années tu as réussi, j'aime bien la musique swing, comme quoi la persévérance réussit.

A ma grande sœur, mon modèle depuis toute petite. Toi qui m'impressionne toujours autant à réussir à gérer de front ta carrière, ta vie de famille (Ibou et à ma nièce chérie je vous embrasse fort), et un petit marathon de temps en temps.

A toute ma famille, en particulier Manou et Dominique, mes grands-parents aimants, à mes cousins, cousines, oncles et tantes (et maintenant petits cousins et petites cousines).

A ma famille Thorax, ma famille de cœur, à qui je pense très souvent même si je ne suis pas très présente. Les bons moments partagés (et les photos !) permettent d'oublier la distance.

A mes anciens et anciennes chefs, merci pour tout ce que vous m'avez appris, tant si le plan humain que professionnel.

A la Ciotat team, mes amis les plus proches, et pour ne pas vous flatter : les meilleurs 😊 Heureusement que vous êtes là, sans cela la vie serait bien terne. En vacances, en repos de garde, en soirée, pour le goûter, en révision de D4, dans tous les moments forts vous étiez là,

et ça continuera ! Merci d'avoir grandi avec moi et d'être devenus les adultes que vous êtes aujourd'hui. Je vous embrasse fort les loulous (surtout Maurice).

A mon troupe, merci pour tous ces fous rires et tous ces bons moments partagés.

Au C2P1, cette famille d'associatif de fous, et de fous d'associatif. Pour tous ces projets partagés, ces idées inventives, ce temps passé dans des amphis à surveiller des tutos, ces révisions de partiels (...), ces voyages, ces vidéos et photos en tous genres, et ces amitiés qui durent.

A mon Anne-Flo, tu as toujours été là quand il le fallait, même du fin fond de l'Alsace, du Canada ou où sais-je. Quoiqu'il. Merci d'exister et d'être comme tu es.

A mon Nico, mon acolyte de voyage préféré, qui a traversé le monde (ou presque) avec moi après l'externat, a accepté de mettre de la crème solaire sans broncher pour ne pas m'entendre crier... Une dermatologue ça ne se refait pas.

A Flafou et Malou, mes amies de toujours (ou presque), merci d'être toujours présentes quelques soient les (heureux) événements de la vie (bisou Noé).

A mes chères cointernes, merci de m'avoir supportée pendant notre internat, d'avoir ri et pleuré ensemble, d'avoir partagé ces weekends aux quatre coins de la France, et d'être encore là même si les stages nous séparent.

A Bertrand, dernier arrivé dans la chronologie de la vie, mais premier à mes côtés, dans ma tête et dans mon cœur aujourd'hui. Merci d'avoir réussi à canaliser mon stress, à me faire rire quand j'avais parfois envie de pleurer, merci pour tous les bons moments passés et à venir. Merci d'être là.

Et à tous les oubliés de ces remerciements, ne m'en veuillez pas, écrire une thèse ça fatigue et on peut en oublier l'essentiel.

Merci de faire/d'avoir fait/ de bientôt faire partie de ma vie.

Liste des abréviations

AICAR	5-amino-1-β-D-ribofuranosyl-imidazole-4-carboxamine
ASDAS	Ankylosing Spondylarthritis Disease Activity Score
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
BSA	Body Surface Area (surface cutanée atteinte)
CSA	Ciclosporine
DAS	Disease Activity Score
DHFR	Dihydrofolate Reductase
DLQI	Dermatology Quality of Life Index
ET	Ecart-type
EULAR	European League Against Rheumatism
GRAPPA	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis
HAQ	Health Assessment Questionnaire
IC	Intervalle de Confiance
IL	Interleukine
IMC	Indice de masse corporelle
IPD	Interphalangiennes distales
IPP	Interphalangiennes proximales
ITT	Intention de traiter
LCE	Late Cornified Enveloppe
MTX	Methotrexate
MTXP	Polyglutamates de methotrexate
NAPSI	Nail Psoriasis Severity Index
OR	Odds Ratio (rapport de côtes)
PASI	Psoriasis Area Severity Index
PGA	Physician's Global Assessment
PP	Per-protocole
PSSI	Psoriasis Scalp Severity Index
RFC	Reduced Folate Carrier (transporteur de folates)
RR	Risque Relatif
S	Semaine
TNF	Tumor Necrosis Factor

Table des matières

<u>I – Résumé</u>	7
<u>II – Introduction</u>	8
A – Psoriasis	8
1- Physiopathologie	8
a) Génétique.....	8
b) Activation immunitaire.....	8
c) Facteurs environnementaux.....	10
2- Clinique	11
a) Cutané.....	11
b) Articulaire.....	16
c) Diagnostic différentiel.....	19
d) Comorbidités.....	19
e) Evolution.....	19
3- Histologie	20
4- Traitements	21
a) Locaux.....	21
• Dermocorticoïdes.....	21
• Analogues vitamine D.....	21
• Autres.....	21
b) Systémiques.....	21
• Acitrétine.....	24
• Methotrexate.....	24
• Ciclosporine.....	24
• Apremilast.....	24
c) Biothérapies.....	24
d) Photothérapie.....	25
e) Education et suivi.....	25
B- Methotrexate	26
1- Mécanismes d’actions	26
2- Indications dans le psoriasis	27
3- Posologies et modes d’administration	27
4- Bilan pré-thérapeutique et suivi	27
<u>III – Rationnel et objectifs de l’étude ?</u>	29
<u>IV – Matériels et méthodes</u>	30
1- Population – critères d’inclusion	30
2- Protocole	30
3- Définitions	30
4- Aspects éthiques	31
5- Analyse statistique	31
<u>V – Résultats</u>	32
1- Population	32
2- Efficacité du methotrexate	33
3- Tolérance - Evénements indésirables	37

<u>VI – Discussion</u>	39
1- Comparaison du PASI75 dans la littérature.....	39
2- Forces et points faibles de l'étude.....	39
3- Comparaison des caractéristiques de la population dans la littérature.....	39
4- Comparaison des PASI – DLQI initiaux.....	40
5- Traitements antérieurs au methotrexate.....	40
6- Modalités de prescription du methotrexate.....	41
7- Prescription associée d'acide folique.....	42
8- Effets secondaires du methotrexate.....	43
<u>VII – Conclusion</u>	44
<u>VIII – Références bibliographiques</u>	45

I – RESUME

Introduction

Le methotrexate (MTX) est un traitement systémique majeur du psoriasis en plaques modéré à sévère. Peu de données sont disponibles en vie réelle. L'objectif de cette étude était d'évaluer de façon prospective l'efficacité du MTX en vie réelle. En objectif secondaire étaient évalués les paramètres prédictifs de l'efficacité du traitement, et la fréquence des événements indésirables.

Matériel et méthode

Cohorte prospective par inclusions consécutives dans 25 centres du GEM RESOPSO de tous les patients adultes présentant un psoriasis en plaques chez qui était initié un traitement par MTX. Le critère d'efficacité était l'obtention d'un PASI75 à la semaine (S) 12/S16. Les paramètres évalués pouvant modifier l'efficacité étaient les paramètres démographiques, les caractéristiques du psoriasis (ancienneté, topographie, rhumatisme), la dose (dose à S12/S16, dose cumulée à 1 mois), le mode d'administration (sous-cutané vs. oral), l'utilisation concomitante d'acide folique. Des analyses en intention de traiter (ITT) et per protocole (PP) ont été réalisées ainsi qu'une analyse multidimensionnelle.

Résultats

256 patients (Femmes/Hommes : 105/151 ; âge moyen : 46,0 ans) ont été inclus (analyse PP), 168 (analyse en ITT) ont été analysés à S12/S16 (16 arrêts pour échec, 16 pour intolérance, 56 perdus de vue ou avec données manquantes). Un PASI 75 était obtenu chez 98 patients, soit un taux d'efficacité de 38,3% en ITT et 58,3% en PP. En ITT, la non utilisation préalable de ciclosporine ($p=0,01$), la dose cumulée de MTX > 60 mg le premier mois ($p<0,0001$), la dose cumulée moyenne à S4 ($p<0,0001$) et la dose à S12/S16 > 20 mg ($p=0,005$) étaient associées à un taux de PASI75 plus élevé. En PP, la non utilisation préalable de ciclosporine ($p=0,0009$) et la dose cumulée moyenne à S4 ($p=0,047$) étaient associées à un taux de PASI75 plus élevé. Ni les caractéristiques des patients, ni leurs comorbidités, ni les aspects cliniques du psoriasis, ni le mode d'administration, ni l'association à de l'acide folique ou la dose à S12/S16 n'étaient associés à une augmentation de fréquence d'obtention du PASI75.

Des événements indésirables ont été rapportés par 34,8% des patients. Il s'agissait principalement de troubles digestifs (nausées, douleurs abdominales), asthénie et cytolyses hépatiques modérées. La fréquence des effets secondaires était corrélée à la dose de MTX reçue.

Discussion

Le taux d'efficacité du MTX dans le psoriasis en plaques dans cette étude menée en vie réelle portant sur 256 patients est concordant avec les données de la littérature. Ni le poids du patient, ni la voie d'administration ou l'association à de l'acide folique ne semblent modifier ce taux efficacité. La non utilisation préalable de ciclosporine serait associée à une meilleure efficacité sans que l'on ait d'explication. La dose « de charge » (dose forte du premier mois) serait associée à une meilleure efficacité à S12/S16.

II – INTRODUCTION

A – Psoriasis

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, évoluant par poussées, fréquente, qui touche 1 à 5 % de la population générale [1-2], pouvant être plus ou moins invalidante sur le plan esthétique et fonctionnel.

1- Physiopathologie

a) Génétique

Le psoriasis est considéré le plus souvent comme une maladie avec prédisposition génétique, avec de nombreux gènes de susceptibilité identifiés, notamment [3] :

- **HLA-C** (allèle HLA-Cw6) situé sur le locus de sensibilité **PSORS1** (Psoriasis Susceptibility 1) qui prédispose à un psoriasis de développement précoce [4]
- **IL12B, IL23A et l'IL23R** codant pour des sous-unités de l'interleukine-12 et de l'interleukine-23 (IL-12 et IL-23) [5]
- **IL 4 et IL 13** impliqués dans la modulation de la réponse immune Th2
- **TNFAIP3 et TNIP1** impliqués dans la voie de signalisation du TNF α et la régulation du signal NF- κ B
- **ZNF313 (ou RNF114)** impliqué dans la régulation de la production d'interféron de type I [6-7]
- **DEFB**, notamment DFB4, codant les β -défensines, peptides anti-microbiens à activité pro-inflammatoire [8]
- **LCE3B et LCE3C** à expression cutanéomuqueuse pure, induisent par leur délétion une hyperexpression de LCE3A codant des protéines anti-microbiennes [9]

Il n'a pas été identifié de gène permettant de distinguer une atteinte cutanée isolée de psoriasis d'une atteinte rhumatismale associée [10].

Ces différents gènes modulent l'activation du système immunitaire et l'hyperprolifération kératinocytaire, favorisés par des facteurs environnementaux.

b) Activation immunitaire

Le psoriasis est caractérisé par une hyperprolifération kératinocytaire secondaire à une inflammation chronique locale à l'origine d'un renouvellement épidermique accéléré, chez des patients ayant une prédisposition génétique, sous l'influence de facteurs environnementaux [11].

Après un stimulus externe, les cellules dendritiques plasmacytoïdes sont activées, et activent à leur tour les cellules dendritiques dermiques sous l'influence d'interféron- α (Figure 1).

On retrouve ensuite une **activation des lymphocytes T** naïfs par les **cellules dendritiques dermiques** via la production de cytokines **pro-inflammatoires** (IL-12, IL-23), qui deviennent alors des lymphocytes **Th-1 et Th17 effecteurs**.

Les lymphocytes T ainsi activés produisent respectivement **l'interféron γ et le TNF α** pour les Th-1, **l'IL-17 et l'IL-22** pour les Th-17.

S'ensuit un recrutement de cellules (polynucléaires neutrophiles, ...) et une production de cytokines inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF α activant la voie NF- κ B, ...) au niveau de l'épiderme qui induisent une activation et une prolifération kératinocytaire [12].

Les kératinocytes produisent alors des **peptides antimicrobiens, des facteurs de croissance et des chimiokines**, qui amplifient et entretiennent la réponse inflammatoire locale.

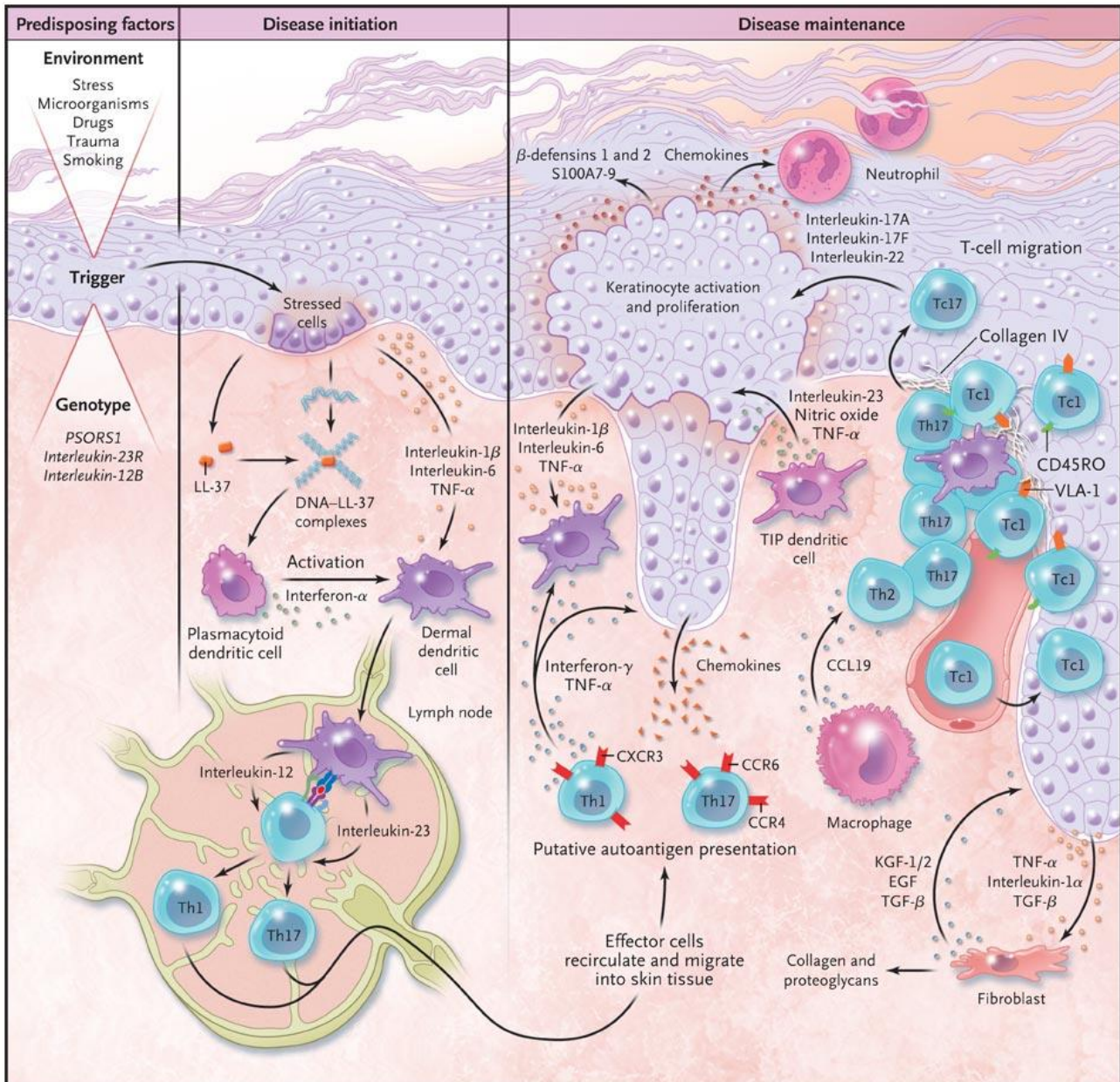


Figure 1 – Physiopathologie du psoriasis – cascade d’activation immunitaire
<http://photobucket.com/gallery/user/nexavar/media/bWVkaWFJZDoxNDYzNDUwNg==/?ref>

c) Facteurs environnementaux

Certains **médicaments** peuvent induire un psoriasis ou l'aggraver, dont l'imputabilité est plus ou moins débattue [13]:

- ❖ le lithium [14]
- ❖ les antipaludéens de synthèse
- ❖ les anti-TNF α [15], avec des psoriasis paradoxaux induits
- ❖ les bêta-bloquants
- ❖ autres : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, cyclines, interféron, anti-VEGF...

Une cause médicamenteuse doit donc être évoquée devant un psoriasis d'aggravation récente ou résistant au traitement.

Le **stress psychologique** peut également induire des poussées de psoriasis [16].

Les **infections**, notamment à **streptocoque β -hémolytiques** du groupe A peuvent induire une poussée de psoriasis en goutte chez l'adulte jeune ou l'enfant, ou aggraver un psoriasis en plaque préexistant [17]. Ces infections sont le plus souvent oro-pharyngées, mais des poussées de psoriasis sont rapportées également lors d'anites et de vulvo-vaginites streptococciques [18]. L'évolution de ces psoriasis en gouttes post-infectieux est le plus souvent favorable en quelques mois.

Des lésions de psoriasis peuvent se développer sur des zones de **traumatismes** avec effraction cutanée ou sur les zones de frottement (**phénomène de Koebner**).

La **consommation d'alcool** semble être augmentée chez les patients atteints de psoriasis par rapport à la population générale, mais son rôle de facteur déclenchant de la maladie est discuté [19], pouvant être également une conséquence de la souffrance psychologique liée à la maladie.

Le **tabac** est un facteur de risque de psoriasis, par augmentation du stress oxydatif, responsable d'atteintes plus graves (PASI plus élevé) et d'une résistance aux traitements [20]. En revanche, chez des patients psoriasiques, le tabac n'est pas un facteur de risque de rhumatisme psoriasique, et il est parfois même décrit comme facteur protecteur paradoxal de l'atteinte rhumatismal (OR 0,9) [21].

L'obésité est un facteur de risque de psoriasis, avec augmentation de la fréquence du psoriasis en fonction de l'IMC, et une aggravation du psoriasis avec la prise pondérale [22].

À l'inverse, les expositions au **soleil** ont un effet bénéfique sur le psoriasis (base du traitement par photothérapie [23]), à condition qu'elles soient limitées (une trop forte exposition agirait comme un traumatisme et favoriserait une poussée, avec les risques carcinologiques cutanés associés).

2- Clinique

a) Cutané

La lésion élémentaire est une **plaque érythémato-squameuse, bien limitée**, plus ou moins infiltrée, ovalaire ou à contours polycycliques, rose pâle à rouge violacé, recouverte de squames superficielles qui peuvent être fines à très épaisses.

Ces lésions peuvent être uniques, ou plus souvent multiples et relativement symétriques, réparties en plaques ou en gouttes (lésions de moins de 1 cm de diamètre).

La sévérité de l'atteinte est évaluée par le **PASI (Psoriasis Area Severity Index)** qui grade de 0 à 4 l'**érythème, l'infiltration des lésions, les squames et la surface** corporelle atteinte, avec un score final entre 0 et 72 (Figure 2). Ce score permet un suivi du patient et aide le médecin dans ses propositions thérapeutiques.

Caractéristiques des plaques	Score d'atteinte	Régions corporelles			
		Tête et cou	Membres supérieurs	Tronc	Membres inférieurs
Erythème	0 = aucun				
Induration	1 = léger				
Desquamation	2 = modéré				
	3 = sévère				
	4 = très sévère				
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 =	

Figure 2 – Formulaire de calcul du PASI

<http://grpso.org/upload/scores/1726-Psoriasis-Area-and-Severity-Index-PASI.pdf>

Des scores annexes ont été créés comme le NPSI (Nail Psoriasis Severity Index) qui évalue l'atteinte unguéale du psoriasis (de 0 à 80) non évaluée dans le PASI, le PSSI (Psoriasis Scalp Severity Index) qui évalue l'atteinte du cuir chevelu.

Différentes formes cliniques existent, avec des prises en charge spécifiques :

- ❖ Le « **psoriasis en plaques** » est la forme la plus classique, formant des plaques bien limitées localisées dans les zones de frottements, aussi appelées « zones bastion » : coudes, genoux, zone lombo-sacrée, ombilic (omphalite).



Image 1 - Psoriasis en plaque avec atteinte caractéristique des coudes et des lombes

- ❖ Le « **psoriasis palmo-plantaire** » se présente sous la forme d'une kératodermie palmo-plantaire, invalidante dans les actes de la vie quotidienne, pouvant être douloureuse en cas de fissures. Le traitement topique est classiquement mis sous occlusion pour favoriser la pénétration (la couche cornée y étant plus épaisse).
- ❖ Le « **psoriasis en gouttes** » est plus fréquent chez l'enfant, et survient de façon aiguë, le plus souvent dans les suites d'une infection streptococcique (ORL, anite, vulvite) [17-18] et est alors résolutif spontanément dans la moitié des cas en quelques mois. Il se présente sous la forme de multiples lésions de petite taille (< 1 cm) prédominant sur le tronc et la racine des membres.

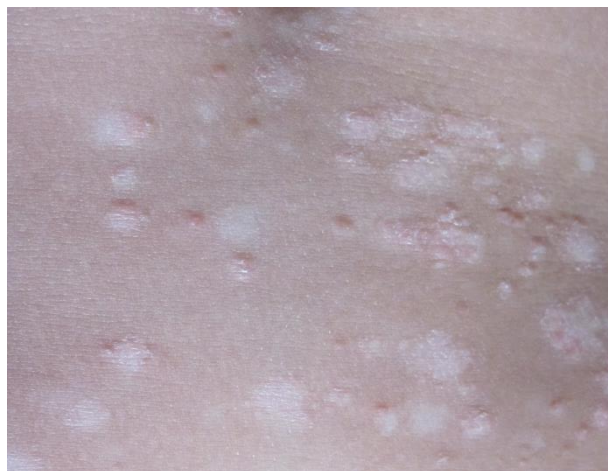


Image 2 – Psoriasis en gouttes chez un enfant

- ❖ Le « **psoriasis unguéal** » (40 à 50% [24-25]) prend différents aspects en fonction du type d'atteinte de l'ongle. En cas d'atteinte matricielle proximale on retrouve des dépressions ponctuées (en « dé à coudre ») ou transversales, des lignes de Beau ou une onychomadèse (chute de l'ongle). En cas d'atteinte de la matrice distale on observe un aspect marbré de la lunule, des trachyonychies et des leuconychies. En cas d'atteinte du lit de l'ongle on peut voir une onycholyse, des taches saumonées ou une coloration jaune du lit et une hyperkératose sous-unguéale. S'y associent des pulpites et des périonyxis douloureux.
Il peut toucher un, plusieurs, voire tous les ongles des mains et des pieds. Une surinfection mycosique est y souvent associée et pose des problèmes diagnostiques.
- ❖ Le « **psoriasis du cuir chevelu** » est une atteinte fréquente (40 à 80%) [26], formant des plaques érythémateuses couvertes de squames, laissant passer les cheveux ou les recouvrant complètement, formant un casque squameux, le plus souvent non alopeciant. Il peut être isolé ou s'associer aux autres formes.
- ❖ Le « **psoriasis inversé** » avec des atteintes des plis (axillaires, inguinaux, sous-mammaires, interfessiers, rétro-auriculaires) et de la région génitale, avec des lésions peu ou non squameuses, bien limitées, rouge brillant, souvent fissuraires au fond des plis.
Chez l'enfant en bas âge, on observe une **atteinte du siège** sous la couche, appelé «**psoriasis les langes** » (« napkin psoriasis »). On observe alors un érythème sec, bien limité, avec de rares squames du fait de l'occlusion. La macération est souvent incriminée (par phénomène de Koebner).
- ❖ Le « **psoriasis pustuleux** », présent d'emblée ou se surajoutant à un psoriasis en plaques. Les pustules sont de contenu stérile. Il peut être palmo-plantaire exclusivement, en plaques pustuleuses ou généralisé.
L'acrodermatite continue de Hallopeau est une entité regroupant des pustules d'une extrémité d'un doigt/ ou d'un orteil sur fond érythémateux, associé à une destruction unguéale et ostéolyse de la phalange distale sous-jacente.
En cas d'atteinte érythrodermique aiguë pustuleuse (psoriasis pustuleux de von Zumbusch), le psoriasis de survenue brutale est associé à une altération de l'état général et un fébricule.
- ❖ « **L'érythrodermie psoriasique** » correspond à une atteinte de plus de 90 % de la surface corporelle, qui peut être progressive ou brutale (secondaire à un arrêt thérapeutique par exemple), avec desquamation importante. Les risques de surinfection, de déshydratation et troubles hydro-électrolytiques sont importants et font poser l'indication d'une hospitalisation. Le diagnostic différentiel d'avec les autres causes d'érythrodermie peut être difficile en cas de psoriasis non connu antérieurement (*cf chapitre d) Diagnostic différentiel*).

Chez l'enfant les présentations cliniques sont proches de chez l'adulte mais quelques distinctions sont notables [27] : le psoriasis « des langes » probablement favorisé par la macération sous les couches, le visage est plus fréquemment touché (généralement épargné chez l'adulte), le psoriasis en gouttes est plus fréquent, et les squames sont plus fines que chez l'adulte.

Le **retentissement** de la maladie peut être variable, avec une gêne notamment fonctionnelle et esthétique, qui peuvent altérer la qualité de vie et entraîner une souffrance psychologique. Ce retentissement sur la vie quotidienne est évalué par le **DLQI (Dermatology Life Quality Index)** dont les questions sont posées par le médecin au patient, avec un score final allant de 0 à 30 (Figure 3). La qualité de vie est jugée peu ou pas modifiée si le DLQI est inférieur ou égal à 5, altéré entre 5 et 10, et très altéré si il est supérieur à 10.

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)
8. Votre problème de peau a-t-il rendu difficile vos relations avec votre **conjoint(e), vos amis ou votre famille** ?
₃ Enormément 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)

Figure 3- Formulaire de calcul du DLQI

<http://grpso.org/upload/scores/1468-Dermatology-Life-Quality-Index-DLQI.pdf>

Le DLQI a été adapté **chez l'enfant** en fonction de son âge avec des questions simplifiées et des illustrations (disponibles sur le site <http://grpso.org/grpso-scores-echelles.php>).

La principale gêne rapportée est le **prurit** décrit par 40 à 90% des patients selon les études [26-28-29].

Les autres plaintes fonctionnelles sont principalement l'irritation, la sensation de brûlure, l'hypersensibilité, la douleur (cutanée ou articulaire), les saignements locaux, et la desquamation [29].

D'autres scores sont également utilisés dans le cadre d'études pour grader l'atteinte psoriasique, mais sont moins utilisés en pratique courante en France, par exemple le **PGA (Physician's Global Assessment)**, allant de 0 à 6 (Figure 4).

Score		
0	Blanchi	Aucune manifestation d'érythème mais décolorations résiduelles possibles Aucune manifestation de desquamation Aucune manifestation d'induration
1	Minime	Plaques avec érythème faible Squames fines et occasionnelles pour < 5% des lésions Surélévation minime possible par rapport au niveau de la peau normale
2	Léger	Plaques de coloration rouge Squames fines et minces Surélévation légère mais certaine par rapport au niveau de la peau normale
3	Moyen	Plaques de coloration rouge marquée Grosses squames Surélévation moyenne de plaques aux bords arrondis ou pentus
4	Sévère	Plaques de coloration rouge très foncée Grosses squames épaisses Surélévation marquée de plaques aux bords durs et tranchants
5	Très sévère	Plaques de coloration rouge très foncée à brun foncé Grosses squames épaisses, tenaces, très sévères Surélévation marquée de plaques aux bords durs et tranchants

Figure 4 – Formulaire de calcul du PGA

<http://grpso.org/upload/scores/9963-Physicians-Global-Assessment-PGA.pdf>

b) Articulaire

L'atteinte articulaire du psoriasis aussi appelée **rhumatisme psoriasique**, touche 10 à 30 % des patients [30-31-32], et peut être destructrice. Elle se développe le plus souvent après l'atteinte cutanée, mais peut la précéder, rendant le diagnostic différentiel d'autres rhumatismes inflammatoires difficile.

Il convient de la rechercher systématiquement lors du diagnostic et du suivi d'un patient présentant un psoriasis cutané, a fortiori lorsqu'il a une atteinte unguéale ou une atteinte étendue (plus de 3 localisations) [31-32]. Il semble également y avoir une association entre l'obésité et le risque de rhumatisme psoriasique chez l'adulte.

Cliniquement, il s'agit de **douleurs articulaires inflammatoires** (réveils nocturnes, dérouillage matinal, amélioration des douleurs au fil de la journée) axiales ou périphériques, avec différentes formes [33] :

- **Atteinte périphérique** avec :
 - ❖ Atteinte des articulations **interphalangiennes distales** (IPD) aux doigts et aux orteils, asymétrique, très inflammatoire.
 - ❖ **Polyarthrite séronégative** (facteur rhumatoïde négatif) classiquement asymétrique prédominant aux IPD, parfois très destructrice.
 - ❖ **Monoarthrite ou oligoarthrite** avec atteinte des grosses articulations, ou des doigts et des orteils, parfois destructrice avec aspect de **doigt « en lorgnette »**, rétracté et reprenant sa forme habituelle à l'étirement (par destruction des phalanges, métacarpo-phalangiennes et métatarso-phalangiennes).
- On retrouve également un aspect **de doigt ou d'orteil « en saucisse »** en cas d'association d'une arthrite de l'IPD, de l'IPP (interphalangienne proximale) et d'une ténosynovite des fléchisseurs.
- **Atteinte axiale** ou spondylarthrite psoriasique avec des rachialgies inflammatoires prédominant au niveau cervico-dorsal ainsi qu'une atteinte sacro-iliaque peu symptomatique et asymétrique.
 - **Atteinte enthésopathique pure**, fréquente chez les patients jeunes, à type d'épicondylite, de tendinite calcanéenne et de calcanéite (responsables de douleur dès le premier pied pas au réveil, s'atténuant progressivement).

Lorsque l'atteinte articulaire s'associe à une atteinte unguéale elle peut donner deux tableaux : **l'onycho-pachydermo-périostite psoriasique**, rare, associant une onychopathie psoriasique, une ostéo-périostite et un épaississement douloureux des parties molles ; **l'orteil de Baur** avec atteinte unguéale et arthrite de l'IPD.

Les éventuels examens complémentaires d'imagerie seront guidés par la symptomatologie des patients.

Des **critères de classification** existent pour différencier le rhumatisme psoriasique des autres rhumatismes inflammatoires, par exemple **les critères CASPAR** (Figure 5) [34].

Le PURE-4 scale a été proposé comme outil de dépistage simple de l'atteinte articulaire par les dermatologues [35], incluant 4 critères : la présence de signes évocateurs de dactylite, de douleurs inflammatoires chroniques, de douleurs fessières bilatérales et de douleurs articulaires périphériques avec gonflements, chez un patient de moins de 50 ans. Un score supérieur ou égal à 1 est évocateur de rhumatisme psoriasique (Sensibilité 85,7%, Spécificité 83,6%), et implique un suivi rhumatologique du patient.

1. Atteinte rhumatologique inflammatoire (périphérique, axiale ou enthésitique)	
2. Présence explicite de psoriasis à l'examen ou dans les antécédents :	
• lésion psoriasique cutanée ou du scalp diagnostiquée par un médecin à l'examen physique	2
• Notion de psoriasis selon le patient ou un médecin	1
• Antécédent familial de psoriasis au 1er ou 2nd degré	1
3. Atteinte unguéale	
• Dystrophie unguéale psoriasique à l'examen clinique : onycholyse, ongles ponctués ou hyperkératose	1
4. Négativité du facteur rhumatoïde	
• Absence de FR sérique (ELISA ou néphélobimétrie)	1
5. Présence ou antécédent de dactylite	
• Dactylite actuelle diagnostiquée par un médecin	1
• Antécédent de dactylite constatée par un médecin	1
6. Aspect radiologique de construction osseuse	
• Présence de signes radiographiques de construction osseuse juxta-articulaire (radiographies des mains et des pieds)	1
Pour retenir le diagnostic: Il faut le critère 1 + au moins 3 points (Se:91.4%, Sp: 98.7%).	

Figure 5 – Critères de classification CASPAR

<http://www.rhumato.info/m/fiches-pratiques2/174-rhumatisme-psoriasique/1882-criteres-diagnostiques-de-caspar-pour-le-rhumatisme-psoriasiques>

L'atteinte articulaire est donc un facteur majeur du **pronostic fonctionnel** des patients atteints de psoriasis, du fait des douleurs et du potentiel caractère destructeur des lésions, et impose un traitement adapté.

Pour suivre l'activité de la maladie en cas d'atteinte périphérique, par analogie à la polyarthrite rhumatoïde, les rhumatologues peuvent utiliser le **DAS 28 (Disease Activity Score)**, qui tient compte du nombre d'articulations douloureuses, de synovites, de l'appréciation globale de la maladie par le patient de 0 à 100, et de la CRP ou de la VS. La rémission est définie par un score DAS < 1,6 dans la polyarthrite rhumatoïde.

Pour évaluer le retentissement de la maladie dans la vie quotidienne, les rhumatologues utilisent le **HAQ (Health Assessment Questionnaire)**.

En cas d'atteinte axiale, une analogie peut être faite avec la spondylarthrite ankylosante, et le suivi de l'activité peut être évalué par l'**ASDAS (Ankylosing Spondylarthritis Disease Activity Score)**, ou par le **BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)** de 0 à 10, qui est un autoquestionnaire composé de questions concernant la douleur, la fatigue et le dérouillage matinal ressenti par le patient. Le retentissement fonctionnel est évalué par le **BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)**, de 0 à 10.

L'ankylose est évaluée par la mesure des **métrologies** (flexion antérieure du rachis avec la distance doigts-sol et l'indice de Shöber, évaluation ankylose cervicale par la distance menton-acromion, flexion latérale du rachis, mesure de l'ampliation thoracique...cf Figure 6). Le score de **BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)** regroupe 5 mesures, et donne un score d'ankylose entre 0 et 10.

Des scores composites existent, mais sont d'utilisation difficile en pratique courante : CPDAI (Composite Psoriatic Disease Activity Index), DAPSA (Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis), PASDAS (Psoriatic Arthritis Disease Activity Score)... [36].

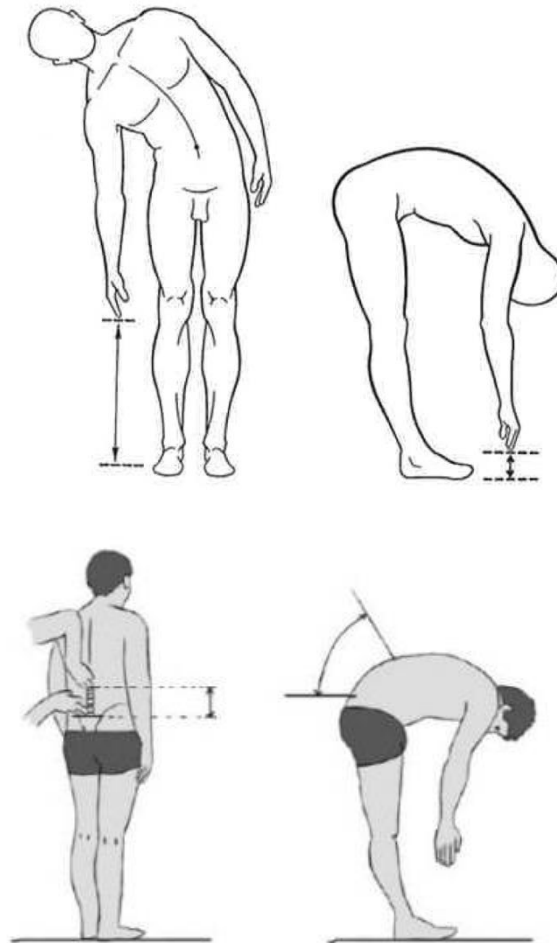


Figure 6 – Exemple de mesures de métrologie (de gauche à droite : inflexion latérale du tronc, flexion antérieure avec mesure distance doigts-sol et indice de Shöber)

http://wikige.wikia.com/wiki/Distance_doigt-sol

c) Diagnostic différentiel

Les principaux diagnostics à éliminer devant un psoriasis en plaques sont le pityriasis rosé de Gibert, le mycosis fongoïde, le pityriasis rubra pilaire, les dermatophyties et le pityriasis lichénoïde en cas de psoriasis en gouttes.

Devant un psoriasis pustuleux, il convient d'éliminer les autres dermatoses pustuleuses, comme la Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG), ou une étiologie infectieuse avec pustules septiques.

L'atteinte palmo-plantaire du psoriasis peut être confondues avec les autres causes de kératodermie palmo-plantaire.

En cas d'érythrodermie, d'autant plus lorsque le psoriasis n'est pas connu, il convient d'éliminer les autres causes d'érythrodermie (toxidermie, syndrome de Sézary, gale, eczéma...).

d) Comorbidités

On retrouve une prévalence augmentée de **maladies cardiovasculaires** chez les patients psoriasiques d'autant plus si l'atteinte cutanée est sévère, pouvant être en partie expliquée par l'inflammation chronique notamment au niveau des vaisseaux, favorisant l'athérosclérose [37].

Une association avec les **maladies inflammatoires chroniques de l'intestin** (MICI) existe (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) [38]. Le risque de **stéatose hépatique non alcoolique** (NASH) semble également plus élevé chez les patients psoriasiques, d'autant plus en cas d'atteinte articulaire et de psoriasis sévère [39].

Certains auteurs décrivent un risque **d'insuffisance rénale chronique** (clairance de la créatinine $<60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) augmenté chez les patients présentant un psoriasis sévère (OR = 1.58, IC 1.07-2.34) [40].

Un discret sur-risque de **cancer** est décrit chez les patients traités pour un psoriasis sévère, sans pouvoir en déterminer les causes exactes [41], plus particulièrement le risque de **lymphome T cutané** [42], pouvant être lié à des erreurs de diagnostics initial.

Certaines études suggèrent un **risque infectieux** augmenté, notamment d'infections pulmonaires graves, non lié aux traitements systémiques [43].

Les troubles psychologiques et psychiatriques à type **d'anxiété, de dépression et le risque suicidaire** sont plus élevés chez les patients psoriasiques, d'autant plus chez les sujets jeunes [44-45].

e) Evolution

L'évolution de la maladie est **chronique**, marquée par des poussées favorisée par des facteurs déclenchant, entrecoupées de périodes de stabilité, de régression ou de rémission plus ou moins longues.

3- Histologie

Classiquement dans le psoriasis en plaques constitué on observe une **hyperplasie épidermique** avec **hyperkératose parakératosique**, une **acanthose** ainsi qu'une **hyperpapillomatose** de l'épiderme, avec des crêtes épidermiques allongées et massuées. On voit parfois au sein de la parakératose des micro-abcès de Munroe-Sabouraud (constitués majoritairement de polynucléaires neutrophiles et de quelques lymphocytes). On peut voir au niveau des cellules basales de l'épiderme des mitoses, témoignant de l'activité mitotique augmentée responsable de l'hyperplasie épidermique.

Le derme superficiel est le siège d'un **infiltrat inflammatoire minime** (à prédominance de polynucléaires neutrophiles), et héberge des **capillaires congestifs** [46-47].

En cas de psoriasis pustuleux on retrouve des pustules sur toute la hauteur de l'épiderme en plus des signes décrits précédemment.

En cas de lésion précoce, on peut observer seulement un œdème dermique avec dilatation capillaire et infiltrat lymphocytaire, ainsi qu'une exocytose de lymphocytes dans le derme et une spongiose modérée, sans hyperkératose, qui survient secondairement.

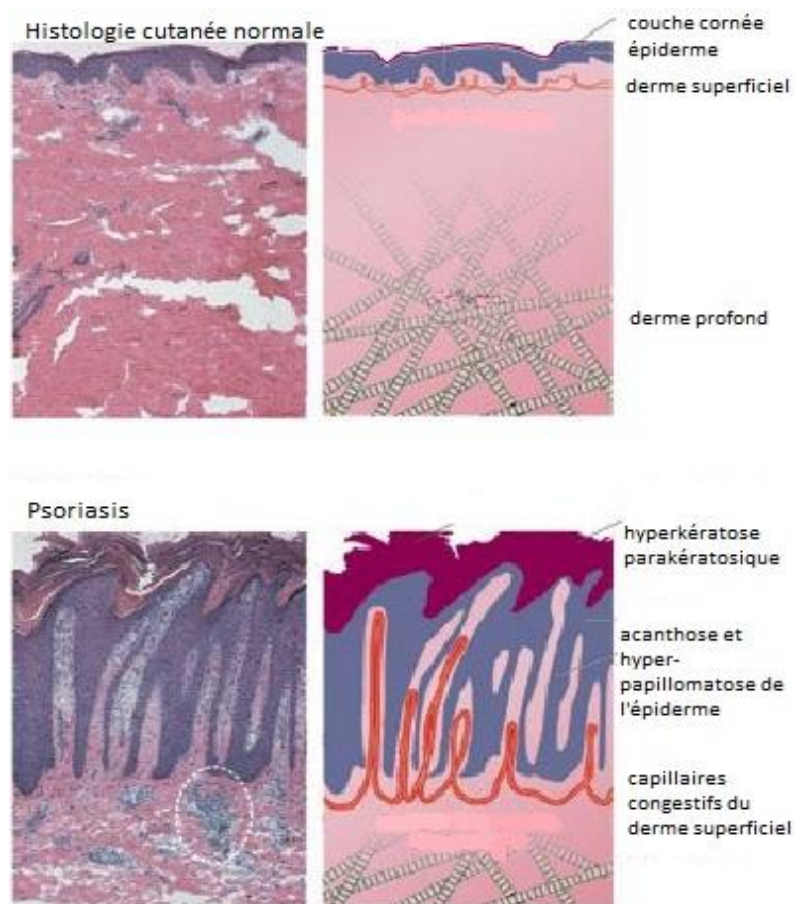


Figure 7 – Histologie de peau normale et d'un patient psoriasique (lésions constituées)
Issue de http://www.nature.com/nature/journal/v445/n7130/fig_tab/nature05663_F1.html

4- Traitements

a) Locaux

- **Dermocorticoïdes**

Il faut préférer les dermocorticoïdes d'activité forte ou très forte (classe III ou IV).

Différentes galéniques sont utilisables en fonction du type de lésions (crème, pommade sur lésions sèches, shampooing/lotion pour le cuir chevelu,...). En cas de lésions résistantes, on peut potentialiser les effets des dermocorticoïdes en les appliquant sous occlusion (par film plastique ou pansement), notamment aux paumes et aux plantes.

- **Analogues vitamine D**

D'activité comparable à celle des dermocorticoïdes, leur action est plus lente, mais n'entraînent pas d'atrophie de l'épiderme. Ils peuvent être associés ou non aux dermocorticoïdes.

- **Autres**

- Les **émollients**, utilisés à distance des dermocorticoïdes
- **L'acide salicylique** pour décaper les lésions hyperkératosiques, qui peut être inclus dans des produits à base de dermocorticoïdes
- Les **inhibiteurs de calcineurine topiques** (hors AMM) (tacrolimus), qui sont des immunosuppresseurs par voie locale, qui sont utiles sur le visage et dans les plis.

b) Systémiques

Ils sont utilisés en cas :

- de **formes modérées à sévères**, définies par : Surface Corporelle Atteinte >10%, PASI >10 ou DLQI >10
- **d'impact significatif sur la qualité de vie, sociale et physique**, ou en cas de détresse psychologique liée au psoriasis
- **d'échec des traitements locaux**, avec un **retentissement fonctionnel** significatif, une atteinte unguéale sévère ou une atteinte invalidante (atteinte des paumes et des plantes, génitale, cuir chevelu, visage, plis).

Leur prescription peut être guidée par les recommandations françaises d'utilisation des traitements systémiques dans le psoriasis, établies en 2018 par le Groupe de Recherche sur le Psoriasis de la Société Française de Dermatologie (publiées en 2019), pour l'atteinte cutanée (Figure 8) [48].

En cas de rhumatisme psoriasique, des recommandations existent également, établies en 2015 par l'EULAR (European League Against Rheumatism) (Figure 9) [49].

D'autres algorithmes thérapeutiques sont proposés, notamment par le GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis), basé sur le type d'atteinte articulaire prédominant [50].

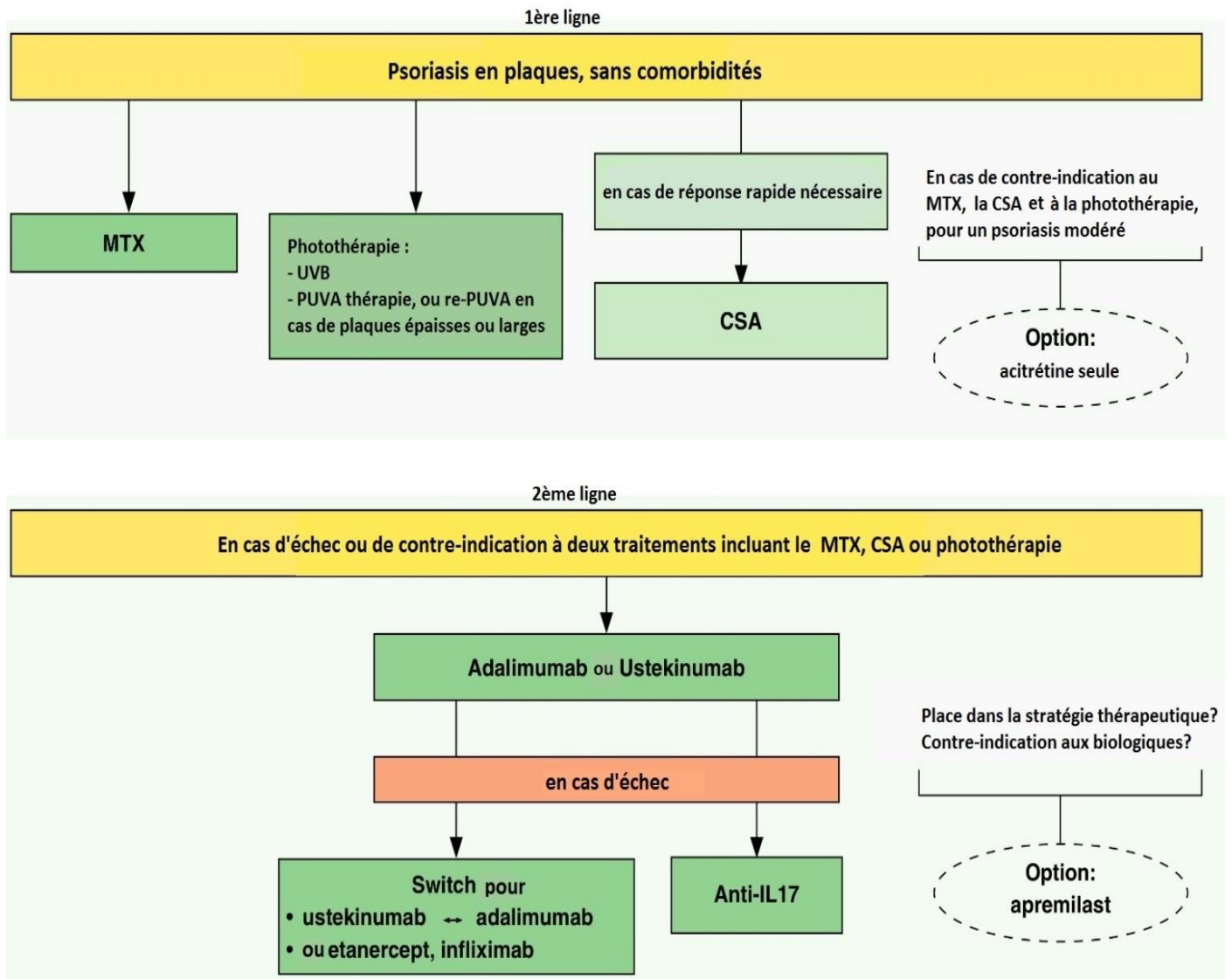
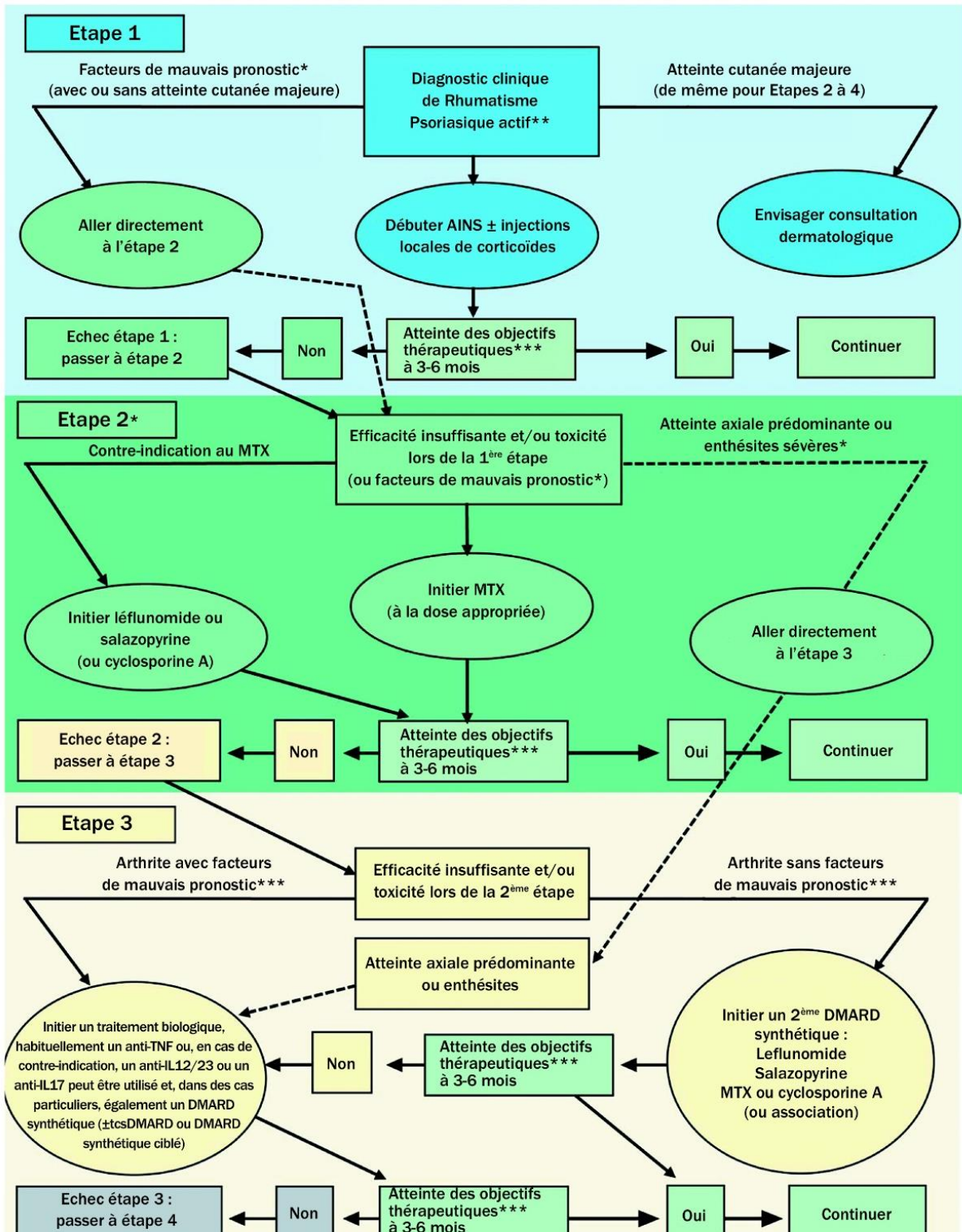


Figure 8 – Algorithme thérapeutique pour des patients atteints de psoriasis en plaques sans comorbidités [48]- traduit en français
CSA : ciclosporine ; MTX : methotrexate



* Facteurs de mauvais pronostic : ≥ 5 articulations actives, lésions radiologiques, CRP élevée, manifestations extra-articulaires notamment dactylite,
 ** Rhumatisme Psoriasique actif : ≥ 1 articulation gonflée et inflammatoire, tendon enthèse, dactylite et/ou rachialgies inflammatoires.
 *** Objectifs thérapeutiques : rémission clinique ou, si la rémission ne peut être atteinte, au moins une faible activité.
 La rémission clinique est définie par l'absence de signes et symptômes.

Figure 9- Recommandations EULAR 2015 de prise en charge du rhumatisme psoriasique [49]

- **Rétinoïde : Acitrétine**

Il est administré par voie orale et est contre-indiqué chez la femme enceinte du fait d'un risque tératogène. Il est donc difficile à envisager chez la femme en âge de procréer, chez qui il faut un test de grossesse négatif avant de débiter le traitement, ainsi qu'une contraception efficace et une surveillance mensuelle du test de grossesse, à poursuivre jusqu'à trois ans après l'arrêt du traitement.

On observe sous traitement une sècheresse cutanéomuqueuse qu'il faut prévenir (sticks, larmes artificielles, arrêt du port de lentilles de contact...).

Sa prescription débute à faible dose et doit être augmentée de façon progressive, jusqu'à la dose de 0,5 à 0,8mg/kg.

L'acitrétine est recommandée dans le psoriasis en plaques modéré, en première ligne de traitement en cas de contre-indication au MTX, à la ciclosporine et à la photothérapie [48] (cf Figure 8).

Il est plus souvent utilisé dans le traitement des psoriasis pustuleux.

- **Methotrexate : voir chapitre IIB- Methotrexate**

- **Ciclosporine**

Il s'agit d'un immunosuppresseur, qui ne peut être prescrit plus de 2 ans, du fait de sa néphrotoxicité. Il est contre-indiqué en cas d'hypertension artérielle non contrôlée, d'insuffisance rénale, d'infection chronique ou de néoplasie [51].

Sa prescription doit s'associer à une surveillance biologique de la fonction rénale ainsi qu'à un contrôle de la tension artérielle.

Il est indiqué en première ligne de traitement dans les psoriasis en plaques modéré, en cas de nécessité d'une réponse rapide au traitement [48] (Figure 8), du fait de sa rapidité d'efficacité. Il est également le traitement préférentiel de première intention du psoriasis palmo-plantaire pustuleux.

- **Apremilast**

Ce médicament est un inhibiteur de la phosphodiesterase 4.

Il est utilisé, comme les biothérapies, en deuxième ligne thérapeutique en cas d'échec ou de contre-indication à deux traitements parmi le MTX, la ciclosporine et la photothérapie. Il est plutôt proposé après les biothérapies du fait de son efficacité moindre dans le psoriasis en plaques [48] (Figure 8).

Les principaux effets secondaires rapportés sont les nausées et les diarrhées [52].

c) Biothérapies

Elles sont indiquées en cas de psoriasis modéré à sévère, en deuxième ligne de traitement, en cas d'échec ou de contre-indication à deux traitements parmi le MTX, la ciclosporine et la photothérapie (Figure 8).

- **Anti-TNF α :**

Différentes molécules existent, par voie sous cutanée (étanercept, adalimumab) ou intraveineuse (infliximab), avec des schémas d'injection différents.

Ils peuvent être associés à la prise de methotrexate pour limiter l'échappement thérapeutique au anti-TNF α , mais les études sur l'amélioration de l'efficacité en association sont contradictoires (association peu utilisée en cas d'atteinte cutanée isolée, utilisée principalement pour le rhumatisme psoriasique) [53].

- **Anticorps monoclonaux ciblant les interleukines :**

Les molécules actuellement disponibles sont l'ustekinumab qui cible l'IL-12 et l'IL-23, le secukinumab et l'ixekizumab qui sont des anti-IL17.

D'autres molécules sont encore en cours de développement (anti-IL23, etc.) [54].

L'adalimumab et l'ustekinumab sont indiqués en deuxième ligne de traitement du psoriasis en plaques. En cas d'échec, les recommandations proposent un switch entre ces deux traitements, vers l'etanercept ou l'infliximab, ou vers les anti-ILL17 (Figure 8).

d) Photothérapie

Elle est indiquée en première ligne du traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère.

Deux types sont utilisables :

- la **photothérapie UVB** à spectre étroit (TL-01) [23]
- la **PUVA-thérapie** associant une irradiation UVA à un psoralène photosensibilisant (à prendre avant la séance de photothérapie), plus efficace quand cela est possible mais engendrant plus d'effets secondaires (photosensibilisation) ainsi que des interactions médicamenteuses [55-56].

Elle peut se limiter à des petites zones atteintes ou concerner l'ensemble du tégument.

Les **contre-indications** à ce traitement sont : un antécédent de cancer cutané, un traitement photosensibilisant pris pour une autre pathologie, une dermatose photosensible, un phototype clair (phototype I).

Un calcul de la dose cumulée est nécessaire avec des limites à ne pas dépasser, du fait d'un risque accru de cancers cutanés.

Après une séance, un érythème peut apparaître, qui en fonction de sa gravité doit faire diminuer la dose, voire interrompre les séances [57].

e) Education et suivi

La bonne compréhension de la maladie et de son traitement par le patient est indispensable pour permettre une bonne **observance thérapeutique**. Différentes **fiches informatives** existent à destination des patients en fonction de la thérapeutique choisie, en complément de l'information délivrée lors des consultations (<http://grpso.org/grpso-fiche-info.php>).

Un **soutien psychologique** peut parfois être utile, du fait du retentissement sur la qualité de vie notamment sociale.

Des **associations de malades** existent pour accompagner les patients dans leur quotidien (France Psoriasis, Europso, etc.), et développent des outils d'aide et d'apprentissage, notamment pour les enfants (par exemple le site internet <http://theoetlespsorianautes.fr/>).

En cas d'atteinte cutanée isolée, le **suivi** sera uniquement clinique (évaluation PASI, PGA, DLQI, etc.). Un bilan paraclinique sera à réaliser en fonction des traitements systémiques utilisés et des comorbidités propres aux patients.

B- Methotrexate

1- Mécanismes d'actions

Le methotrexate (acide 4-amino-10-méthylfolique) est un **antagoniste de l'acide folique**, dérivé de l'aminoptérine [58].

Initialement utilisé à des doses élevées comme chimiothérapie dans certaines néoplasies hématologiques, il a à faibles doses une action **anti-inflammatoire et immunomodulatrice** dont les mécanismes ne sont pas totalement élucidés.

Le methotrexate est internalisé dans les cellules par le Reduced Folate Carrier (RFC) qui assure l'internalisation des folates et des antagonistes des folates [59] (Figure 10). Il est ensuite transformé en polyglutamates de methotrexate (MTXP) qui ont un rôle anti-inflammatoire.

Les MTXP inhibent la 5-amino-1-β-D-ribofuranosyl-imidazole-4-carboxamine (AICAR) transformylase, ce qui augmente le taux de AICAR intracellulaire, qui augmente le taux sanguin d'adénosine. L'adénosine exerce une action anti-inflammatoire en se liant aux récepteurs A2b et A3, ce qui diminue les taux de cytokines pro-inflammatoires dont le TNF-α.

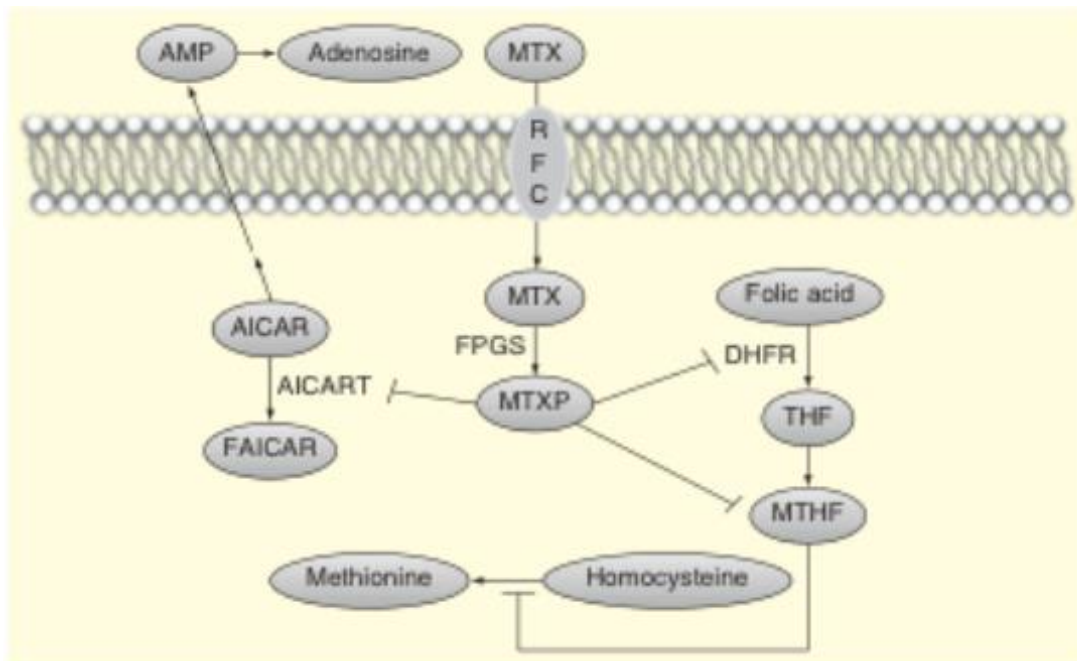


Figure 10 – Mécanismes d'actions simplifiés du methotrexate [58]

AMP : Adenosine monophosphate ; AICART : AICAR transformylase ; FAICAR : Formyl AICAR ; FPGS : Folylpolyglutamate synthase ; MTHF : méthyltetrahydrofolate ; THF : tetrahydrofolate

A hautes doses les MTXP inhibent la Dihydrofolate Reductase (DHFR) entraînant une diminution de la synthèse des purines et pyrimidines nécessaires à la synthèse d'ADN (effet antiprolifératif utilisé dans le traitement des néoplasies).

Son excrétion est principalement urinaire, et dans une faible proportion biliaire.

2- Indications dans le psoriasis

Le MTX est recommandé comme **traitement de première intention dans le psoriasis en plaques** en cas d'indication à un traitement systémique (voir indications dans le *chapitre IIA-4b*) [48].

Exception faite des patients présentant une **contre-indication** au traitement, des femmes enceintes, allaitantes, en cas de désir de grossesse (chez la femme et chez l'homme), et en cas de nécessité d'un contrôle rapide du psoriasis.

En cas de **rhumatisme psoriasique**, le MTX est recommandé en **première intention** de traitement, **après échec ou insuffisance d'un traitement symptomatique ou d'emblée en cas de facteurs de mauvais pronostic** (plus de 5 articulations actives, lésions radiologiques, CRP élevée, manifestation extra articulaire en particulier dactylite) (voir Figure 9) [49].

Les recommandations GRAPPA préconisent également le MTX en fonction du type d'atteinte rhumatologique, en particulier en cas d'arthrite périphérique, de dactylite, ou d'atteinte unguéale associée [50].

3- Posologies et modes d'administration

Il existe sous forme orale, et également injectable par voie sous-cutanée. Sa prise est associée à celle d'acide folique à distance. Les posologies utilisées dans le psoriasis sont faibles par rapports à celles utilisées dans les néoplasies.

Les modalités (posologies, schémas thérapeutiques, voie d'administration etc.) seront abordées dans le chapitre *VI-Discussion*.

4- Bilan pré-thérapeutique et suivi

Avant de débiter le traitement, il faut vérifier l'absence de contre-indication par **l'interrogatoire** (antécédent d'insuffisance rénale ou hépatique, de broncho-pneumopathie chronique obstructive, d'infections sévères/chroniques/récurrentes, de désir de grossesse, etc.) et par **l'examen clinique** (recherche de fièvre, d'infection évolutive, d'adénopathie, de signe d'insuffisance respiratoire, etc.).

Un **bilan biologique** est nécessaire, avec un hémogramme, une créatinine et calcul de la clairance de la créatinine, un bilan hépatique (transaminases, GGT, phosphatases alcalines, bilirubine), dosage de l'albumine, une électrophorèse des protéines plasmatiques, des sérologies VIH, VHB et VHC. Une radiographie de thorax sera également à réaliser à la recherche d'un syndrome interstitiel ou d'une lésion suspecte de néoplasie. Une échographie abdominale doit également être réalisée [48].

D'autres examens sont possibles mais non systématiques, guidés par les signes cliniques (Fibroscanner pour rechercher une fibrose hépatique, Explorations Fonctionnelles Respiratoires, etc.).

Chez la femme en âge de procréer le dosage des β -HCG ainsi qu'une contraception efficace sont indispensables avant de débiter le traitement et tout au long du suivi du fait du risque tératogène.

On recommande également avant le début du traitement une mise à jour du **calendrier vaccinal** standard, ainsi qu'une vaccination contre le pneumocoque (Prevenar 13, puis

Pneumo23 au moins 8 semaines plus tard [60]) et une vaccination antigrippale annuelle. Si des voyages en zone d'endémie de fièvre jaune sont prévus, une vaccination est nécessaire avant le début du traitement (contre-indication des vaccins vivants sous methotrexate).

Le **suivi est clinico-biologique** pour juger de l'efficacité du traitement et des effets secondaires, avec un bilan hépatique et un hémogramme mensuel initialement, pouvant être espacé par la suite tous les 3 mois. D'autres explorations sont possibles en fonction des comorbidités ou des points d'appel cliniques.

III – Rationnel et objectifs de l'étude

Le psoriasis est une maladie fréquente, qui en cas d'atteinte modérée à sévère nécessite un traitement systémique après échec des traitements topiques (10 à 20% des cas [61]).

Le methotrexate est un médicament fréquemment utilisé dans ce cas avant les biothérapies, pour ses propriétés immunomodulatrices. Le profil de tolérance est bien connu, ainsi que la prise en charge de ces toxicités, rendant le maniement de cette molécule relativement simple. Ainsi dans des études récentes françaises, 75 à 80% des patients avaient reçu du methotrexate préalablement à une biothérapie [62].

Néanmoins, jusqu'à récemment, peu de données étaient disponibles sur l'efficacité de cette molécule dans le psoriasis, notamment en **vie réelle**.

Aussi nous avons voulu **évaluer l'efficacité du MTX 12 à 16 semaines** après l'initiation du traitement, jugée par l'obtention d'une réduction de 75% du Psoriasis Area Severity Index (PASI) ou « **PASI75** » **en vie réelle**. Ont ensuite été recherchés des **facteurs influençant la réponse** au MTX, propres aux patients, à leur psoriasis, aux modalités de prise du MTX, à l'utilisation d'acide folique, et aux traitements antérieurement reçus.

IV – Matériels et méthodes

L'étude **MethoPrac**, « Enquête multicentrique pour évaluer l'utilisation du METHOtrexate en PRAtique Courante dans le psoriasis » est une **cohorte observationnelle**, en **vie réelle**, **multicentrique**, avec inclusions consécutives, menée dans 25 centres du Groupe d'Etudes Multicentrique (GEM) de Resopso (<http://www.resopso.fr/le-gem/>) en France, entre **août 2013 et décembre 2014**.

Elle visait à évaluer l'efficacité et la tolérance du methotrexate dans le psoriasis en plaques durant les 4 premiers mois du traitement.

1- Population – critères d'inclusion

Les patients inclus étaient des **adultes** (âgés de plus de 18 ans) présentant un **psoriasis en plaques modéré à sévère** ($PASI \geq 10$, Surface Cutanée $\geq 10\%$, $DLQI \geq 10$ ou maladie non contrôlée par un traitement topique, une photothérapie ou un autre traitement systémique) chez qui un traitement par MTX était introduit.

Les patients avec un psoriasis en gouttes, pustuleux ou érythrodermique étaient **exclus**. Ils ne devaient par ailleurs pas recevoir à l'inclusion d'autres traitements du psoriasis en dehors d'un traitement local.

2- Protocole

Le traitement était initié, par voie orale ou sous-cutanée, le jour de l'inclusion dans l'étude, avec **recueil des caractéristiques cliniques** du patient :

- le sexe
- l'âge
- l'ancienneté du psoriasis et l'âge au début du psoriasis
- le poids
- le tabagisme et la consommation d'alcool
- la présence d'un rhumatisme psoriasique associé
- la/les topographies du psoriasis
- les traitements reçus antérieurement

Les patients étaient ensuite réévalués en consultation selon les habitudes des dermatologues entre les semaines 12 et 16 (S12 et S16), avec évaluation du PASI et du DLQI, et recueil des évènements indésirables éventuellement survenus.

3- Définitions

Le **diagnostic** de psoriasis était **clinique** porté par le dermatologue, sans preuve histologique systématique.

Seuls les **rhumatismes psoriasiques certains** étaient pris en compte. On distinguait l'atteinte axiale de celle périphérique, mais les enthésopathies n'étaient pas individualisées.

La **sévérité à l'inclusion** était évaluée à l'aide du **PASI et du DLQI**, et de la surface cutanée atteinte (SC) ou Body Surface Area (BSA).

Le critère d'efficacité PASI 75 correspondait à une réduction du score PASI initial de 75% à S12 ou S16.

Par définition le groupe <PASI75 correspond aux patients n'ayant pas atteint 75% de diminution de leur score PASI, et le groupe \geq PASI75 ceux ayant amélioré leur score PASI d'au moins 75%.

Parmi les facteurs pouvant modifier l'efficacité, nous avons évalué l'impact de la « **dose de charge** » ou **dose cumulée S0-S4**, correspondant à la sommes des doses de MTX des 4 premières administrations (y compris la dose test si réalisée).

Ont été recueillis également le **mode d'administration** per os ou sous-cutané du MTX, l'association ou non à une supplémentation en **acide folique** (à distance d'au moins 48 heures de la prise du methotrexate).

L'obésité était définie par un indice de masse corporel (IMC) > 30 kg/m².

La **consommation de tabac et d'alcool** était définie respectivement par la consommation d'au moins une cigarette ou un verre d'alcool quotidien au moment de l'inclusion.

4- Aspects éthiques

Cette étude a été déposée au Comité de Protection des Personnes Sud Méditerranée V (session du 16/06/2013). La non opposition à l'acquisition des données était demandée à tous les patients inclus. Aucun refus de participation n'a été observé.

5- Analyse statistique

Les données quantitatives sont exprimées en **moyenne +/- écart-type (ET)**, les données qualitatives **en effectifs (n) et pourcentage** entre parenthèses (%).

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

Des analyses en **intention de traiter (ITT) et per protocole (PP)** ont été effectuées.

Une valeur de **p < 0,05** a été considérée comme statistiquement significative.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R version 3.2.3 (<http://www.r-project.org/>).

Une **analyse multidimensionnelle** (analyse en composantes principales) a été effectuée afin de décrire un éventuel profil de patients répondeurs au traitement.

Une **analyse multivariée** (régression logistique) était programmée pour étudier les facteurs prédictifs de l'efficacité du traitement.

V – Résultats

1- Population

Au total, **256 patients** atteints de psoriasis en plaques ont été inclus dans l'étude, dont 105 femmes (41,0%) et 151 hommes (59,0%). L'âge moyen était de $45,0 \pm 14,7$ ans (âge médian 45ans).

Les caractéristiques des patients inclus sont présentées dans le tableau 1.

	n=256
Sexe, femmes	105 (41,0%)
Age (ans)	$45,0 \pm 14,7$
IMC (kg/m^2)	$26,6 \pm 5,8$
Obésité (IMC > 30)	54 (21,1%)
Tabac (actif et sévère)	136 (53,1%)
actif	98 (38%)
sévère	38 (15%)
Consommation alcool	54 (21,1%)
Ancienneté du psoriasis (ans)	$14,6 \pm 12,2$
Age au début du psoriasis (ans)	$30,3 \pm 17,0$
Rhumatisme psoriasique, dont	32 (12,5%), dont
périphérique	23 (9,0%)
axial	4 (1,6%)
axial et périphérique	4 (1,6%)
non précisé	1 (0,4%)
PASI à l'inclusion	$13,1 \pm 7,8$
DLQI à l'inclusion	$12,8 \pm 6,2$
BSA/SC en % à l'inclusion	$9,2 \pm 12$
Topographie à l'inclusion	
cuir chevelu	203 (79,3%)
ongles	97 (37,9%)
plis	53 (20,7%)
général	74 (28,9%)
Traitements préalables	
dermocorticoïdes	182 (71,1%)
photothérapie	128 (50,0%)
ciclosporine	26 (10,2%)
rétinoïdes	65 (25,4%)
methotrexate	10 (3,9%)
biothérapie	6 (2,3%)

*Tableau 1 – Caractéristiques des patients inclus
Les données sont rapportées en effectifs (%) et en moyenne \pm écart-type.*

2- Efficacité du methotrexate

Au total **88 patients n'ont pas pu être analysés** à S12/S16 pour des raisons différentes : 16 ont arrêté le traitement pour échec thérapeutique, 16 pour intolérance, 56 ont été perdus de vue ou avaient des données manquantes (impossibilité d'évaluer le PASI75). **L'analyse en Per Protocole a donc porté sur 168 patients, et 256 pour l'analyse en Intention de Traiter** (les données manquantes étaient considérées comme des échecs avec un PASI 75 non atteint).

Les patients perdus de vue à S12/S16 avaient les mêmes caractéristiques cliniques initiales que les autres (en dehors d'une proportion légèrement plus importante de traitement antérieur par photothérapie).

Un PASI75 a été atteint chez 38,3% des patients en analyse en ITT et 58,3% des patients en analyse PP.

Les descriptions des populations analysées en ITT et PP sont détaillées dans les tableaux 2 et 3, et divisées en deux colonnes (PASI75 atteint ou non).

La **dose cumulée S0-S4** dans l'étude était de $48,9 \pm 23,1$ mg en ITT et $58,3 \pm 14,1$ mg en PP, avec une **dose moyenne à S4** de $16,5 \pm 3,3$ mg en ITT et $16,2 \pm 3,9$ mg en PP, et une **dose à l'évaluation** de $16,3 \pm 3,1$ mg en ITT et PP.

En analyse en intention de traiter, les éléments associés à une **meilleure efficacité du MTX** étaient :

- la **dose cumulée S0-S4** (soit la dose cumulée des 4 premières prises), avec une **meilleure efficacité** avec des **doses plus élevées** (dans les groupes 45-55mg et 60-75mg). La dose cumulée S0-S4 était de $60,1 \pm 15,0$ mg dans le groupe \geq PASI75 contre $42,0 \pm 24,5$ mg dans le groupe $<$ PASI75 ($p < 0,0001$)
- une **dose de MTX supérieure à 20 mg/semaine à l'évaluation** ($p = 0,005$), avec une plus grande proportion de patients à moins de 20mg/semaine dans le groupe n'ayant pas atteint le PASI75 ($n = 133$, 84,2%) que dans le groupe \geq PASI75 ($n = 67$, 68,4%)

A l'inverse, l'utilisation préalable de **ciclosporine** était associée à une **moins bonne réponse** ($n = 22$ soit 13,9% groupe $<$ PASI75, contre $n = 4$ soit 4,1% groupe \geq PASI75, $p = 0,01$), ainsi qu'une **dose cumulée S0-S4 plus faible, de 25 à 40mg** ($n = 61$ soit 38,6% groupe $<$ PASI75, contre $n = 8$ soit 8,2% groupe \geq PASI75, $p < 0,0001$).

On remarque une tendance non significative à un **PASI initial plus élevé** chez les patients atteignant le PASI75 ($14,8 \pm 8,4$ contre $12,8 \pm 7,0$ $p = 0,05$).

Aucun autre paramètre (démographie, comorbidités, aspects du psoriasis, mode d'administration ou association à de l'acide folique notamment) n'était associé à l'efficacité du traitement (Tableau 2).

En analyse per-protocole, la **dose cumulée S0-S4** ($p < 0,047$) était associée à une **meilleure efficacité du MTX** ($60,1 \pm 15,0$ mg groupe \geq PASI75 contre $55,8 \pm 12,4$ mg groupe $<$ PASI75, $p = 0,047$), alors que l'utilisation préalable de **ciclosporine** était associée à une **moins bonne réponse** ($n = 11$ soit 15,7% groupe $<$ PASI75 contre $n = 4$ soit 4,1% groupe \geq PASI75, $p = 0,009$).

Aucun autre paramètre (démographie, comorbidités, aspects du psoriasis, mode d'administration ou association à de l'acide folique notamment) n'était associé à l'efficacité du traitement (Tableau 3).

L'analyse en composantes principales n'a pas permis de mettre en évidence un profil de patients répondeurs.

Le très faible nombre de facteurs prédictifs d'une efficacité du traitement en analyses univariées n'a pas permis la réalisation d'une analyse multivariée.

La **prise orale du methotrexate** était préférée à la voie sous-cutanée **chez 82,8%** des patients en analyse en ITT (81,5 % en PP), sans modification sur l'efficacité du MTX.

S'y associait une prescription **d'acide folique chez 90,2%** des patients en ITT (91,7% en PP), avec une posologie moyenne de **10 ± 4 mg** par semaine, sans impact sur l'obtention du PASI75.

	Tous n=256	< PASI75 n=158	≥ PASI75 n=98	p
Sexe, femmes	105 (41,0)	62 (39,5)	43 (43,9)	0,58
Age (ans)	45,0 ± 14,7	44,7 ± 14,5	45,0 ± 15,0	0,87
IMC (kg/m ²)	26,6 ± 5,8	26,8 ± 5,8	26,1 ± 5,8	0,36
Obésité (IMC > 30)	54 (21,1)	36 (23,8)	18 (18,4)	0,32
Tabac	136 (53,1)	81 (51,3)	55 (56,1)	0,45
Consommation alcool	54 (21,1)	32 (20,2)	22 (22,5)	0,67
Ancienneté du psoriasis (ans)	14,6 ± 12,2	15,6 ± 11,6	14,1 ± 13,2	0,38
Rhumatisme psoriasique	32 (12,5)	17 (10,8)	15 (15,3)	0,31
PASI à l'inclusion	13,1 ± 7,8	12,8 ± 7,0	14,8 ± 8,4	0,05
DLQI à l'inclusion	12,8 ± 6,2	12,6 ± 6,1	13,0 ± 6,4	0,73
Topographie à l'inclusion				
cuir chevelu	203 (79,3)	120 (75,9)	83 (84,7)	0,09
ongles	97 (37,9)	62 (39,2)	35 (35,7)	0,57
plis	53 (20,7)	30 (19,0)	23 (23,5)	0,39
général	74 (28,9)	41 (25,9)	33 (33,7)	0,18
Traitements préalables				
photothérapie	128 (50,0)	75 (47,5)	53 (54,1)	0,30
ciclosporine	26 (10,2)	22 (13,9)	4 (4,1)	0,01
rétinoïdes	65 (25,4)	40 (25,3)	25 (25,5)	0,97
methotrexate	10 (3,9)	7 (2,7)	3 (1,8)	
biothérapie	6 (2,3)	3 (1,8)	3 (1,8)	
Dose cumulée S0-S4*	48,9 ± 23,1	42,0 ± 24,5	60,1 ± 15,0	<0,0001
Dose cumulée S0-S4*				
25-40 mg	69 (27,0)	61 (38,6)	8 (8,2)	<0,0001
45-55 mg	62 (24,2)	34 (21,5)	28 (28,6)	
60-75 mg	125 (48,8)	63 (39,9)	62 (63,2)	
Dose moyenne à S4	16,5 ± 3,3	16,3 ± 3,4	16,7 ± 3,2	0,35
Dose à S4 < 20 mg	134 (66,0)	72 (67,3)	62 (64,6)	0,80
Dose à l'évaluation**	16,3 ± 3,1	16,7 ± 3,5	16,5 ± 3,3	0,57
Dose à l'évaluation < 20 mg**	200 (78,1)	133 (84,2)	67 (68,4)	0,005
Voie d'administration per os	212 (82,8)	131 (82,9)	81 (82,6)	0,11
Acide folique associé	231 (90,2)	143 (90,5)	88 (89,8)	0,31
Evènement indésirable avant S12/S16	89 (34,8)	51 (32,3)	38 (38,8)	0,29

Tableau 2 Analyse en intention de traiter

Les données sont rapportées en effectifs (%) et en moyenne ± écart-type.

* Dose cumulée à S0-S4 = 1^{ère} + 2^{ème} + 3^{ème} + 4^{ème} dose de methotrexate

** posologie du methotrexate à S12 ou S16

	Tous n=168	< PASI75 n=70	≥ PASI75 n=98	p
Sexe, femmes	72 (42,9)	29 (41,4)	43 (43,9)	0,75
Age (ans)	46,0 ± 15,5	47,3 ± 16,3	45,0 ± 15,0	0,34
IMC (kg/m ²)	26,4 ± 5,7	26,8 ± 5,7	26,1 ± 5,8	0,49
Obésité (IMC > 30)	33 (19,6)	15 (21,4)	18 (18,4)	0,55
Tabac	98 (58,3)	43 (61,4)	55 (56,1)	0,49
Consommation alcool	42 (25,0)	20 (28,6)	22 (22,5)	0,36
Ancienneté du psoriasis (ans)	14,6 ± 12,7	16,1 ± 12,1	14,1 ± 13,2	0,32
Rhumatisme psoriasique	20 (11,9)	5 (7,1)	15 (15,3)	0,11
PASI à l'inclusion	14,0 ± 7,5	13,2 ± 7,4	14,8 ± 8,4	0,21
DLQI à l'inclusion	12,7 ± 6,6	12,3 ± 6,9	13,0 ± 6,4	0,61
Topographie à l'inclusion				
cuir chevelu	138 (82,1)	55 (78,6)	83 (84,7)	0,31
ongles	63 (37,5)	28 (40,0)	35 (35,7)	0,57
plis	37 (22,0)	14 (20,0)	23 (23,5)	0,59
général	52 (31,0)	19 (27,1)	33 (33,7)	0,37
Traitements préalables				
photothérapie	88 (52,3)	35 (50,0)	53 (54,1)	0,60
ciclosporine	15 (8,9)	11 (15,7)	4 (4,1)	0,009
rétinoïdes	41 (24,4)	16 (22,8)	25 (25,5)	0,69
methotrexate	6 (3,6)	3 (4,3)	3 (3,1)	
biothérapie	5 (3,0)	2 (2,9)	3 (3,1)	
Dose cumulée S0-S4*	58,3 ± 14,1	55,8 ± 12,4	60,1 ± 15,0	0,047
Dose cumulée S0-S4*				
25-40 mg	16 (9,5)	8 (11,4)	8 (8,2)	0,66
45-55 mg	50 (29,8)	22 (31,4)	28 (28,6)	
60-75 mg	102 (60,7)	40 (57,2)	62 (63,2)	
Dose moyenne à S4	16,2 ± 3,9	16,0 ± 3,9	16,4 ± 4,0	0,51
Dose à S4 < 20 mg	112 (66,7)	48 (68,6)	64 (65,3)	0,66
Dose à l'évaluation**	16,5 ± 3,3	16,3 ± 3,1	16,7 ± 3,5	0,60
Dose à l'évaluation < 20 mg**	114 (67,9)	47 (67,1)	67 (68,4)	0,87
Voie d'administration per os	137 (81,5)	56 (80,0)	81 (82,6)	0,81
Acide folique associé	154 (91,7)	66 (94,3)	88 (89,8)	0,45
Evènement indésirable avant S12/S16	72 (42,9)	34 (48,6)	38 (38,8)	0,21

Tableau 3. Analyse per protocole

Les données sont rapportées en effectifs (%) et en moyenne ± écart-type.

* Dose cumulée à S0-S4 = 1^{ère} + 2^{ème} + 3^{ème} + 4^{ème} dose de methotrexate

** posologie du methotrexate à S12 ou S16

3- Tolérance – Evènements indésirables

Au total, on notait la survenue **de 122 évènements indésirables (EI) chez 89 (34,8%) patients**, sans différence entre les deux groupes : 51 (32,6%) patients dans le groupe < PASI 75, 38 (38,8%) dans le groupe \geq PASI75.

Les évènements indésirables sont détaillés dans le tableau 4 et sont dominés par **l'asthénie** (19,1%), les **troubles digestifs** (14,8%), et les **cytolyses hépatiques modérées** (7,8%) avec transaminases inférieures à 5 fois la normale.

Trois patients (1,2%) ont développé chacun un **évènement indésirable grave** : un malaise avec perte de connaissance inexplicée, une pneumopathie d'hypersensibilité attribuée au methotrexate, et une pneumopathie bactérienne ayant conduit à une hospitalisation. Aucun décès n'a été constaté durant l'étude.

<u>Evènements indésirables (hors évènements indésirables graves)</u>	
Asthénie	49 (19,1)
Troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées, ...)	38 (14,8)
Cytolyse hépatique (transaminases < 5 N)	20 (7,8)
Perte de poids	5 (2,0)
Infections	5 (2,0)
Anémies	2 (0,8)
<u>Evènements indésirables graves</u>	
Malaise avec perte de connaissance	1 (0,4)
Pneumopathie infectieuse	1 (0,4)
Pneumopathie d'hypersensibilité	1 (0,4)

Tableau 4 - Evènements indésirables
Les données sont rapportées en effectifs (%).

Les **facteurs de risque retrouvés de développer un effet indésirable** sont détaillés dans le tableau 5.

On retrouve comme facteur de risque d'évènement indésirable la **dose cumulée S0-S4** élevée (entre 60 et 75mg), et la **dose moyenne à S4**, significativement plus élevée chez les patients ayant présenté un évènement indésirable ($16,2 \pm 5,1$ mg contre $11,6 \pm 7,8$ mg, $p < 0,0001$), et la **dose à l'évaluation**, avec moins d'effet indésirable chez les patients recevant moins de 20mg à l'évaluation.

La dose cumulée S0-S4 et la dose moyenne à S4 sont également retrouvées comme favorisant les troubles digestifs et la cytolysse hépatique.

Les autres facteurs étudiés (sexe, âge, IMC, voie d'administration, association à la prise d'acide folique) n'ont pas montré d'influence significative sur la fréquence des évènements indésirables.

	EI non grave		Troubles digestifs		Cytolyse hépatique (transaminases < 5 N)			
	Oui N=89	Non N=167	p	Oui N=38	Non N=218	Oui N=20	Non N=236	p
Sexe, femmes	41 (46,1)	64 (38,3)	0,46	18 (47,4)	87 (39,9)	6 (30,0)	99 (41,9)	0,40
Age (ans)	44,0 ± 14,6	45,2 ± 14,7	0,56	44,3 ± 16,9	44,9 ± 14,2	48,1 ± 12,0	44,5 ± 14,8	0,21
IMC (kg/m ²)	26,7 ± 6,2	26,5 ± 5,5	0,82	26,2 ± 5,2	26,6 ± 5,9	28,4 ± 5,1	26,4 ± 5,8	0,12
Obésité (IMC > 30)	20 (22,5)	34 (20,4)	0,86	8 (21,6)	46 (21,8)	6 (31,6)	48 (21,0)	0,26
Dose cumulée J0-S4	59,2 ± 15,6	43,6 ± 24,6	<0,0001	62,6 ± 17,2	46,3 ± 23,2	62,1 ± 19,7	47,9 ± 23,1	0,005
Dose cumulée J0-S4								
25-40 mg	8 (9,0)	61 (36,5)	<0,0001	3 (7,9)	66 (30,3)	1 (5,0)	68 (28,8)	0,03
45-55 mg	25 (28,1)	35 (21,0)		7 (18,4)	53 (24,3)	7 (35,0)	53 (22,5)	
60-75 mg	56 (62,9)	71 (42,5%)		28 (73,7)	99 (45,4)	12 (60,0)	115 (48,7)	
Dose moyenne à S4	16,2 ± 5,1	11,6 ± 7,8	<0,0001	16,2 ± 6,5	12,7 ± 7,3	16,0 ± 6,4	13,0 ± 7,3	0,05
Dose à S4 < 20 mg	55 (61,8)	131 (78,4)	0,007	21 (55,3)	165 (75,7)	12 (60,0)	174 (73,7)	0,29
Dose à l'évaluation	10,2 ± 9,2	7,5 ± 8,6	0,02	10,3 ± 9,2	8,1 ± 8,7	11,7 ± 9,2	8,1 ± 8,8	0,10
Dose à l'évaluation < 20 mg	63 (70,8)	137 (82,0)	0,05	26 (68,4)	174 (79,8)	13 (65,0)	187 (79,2)	0,16
Voie d'administration per os	73 (82,0)	139 (83,2)	0,54	28 (73,7)	184 (84,4)	19 (95,0)	193 (81,8)	0,08
Acide folique associé	84 (94,4)	147 (88,0)	0,24	35 (92,1)	196 (89,9)	19 (95,0)	212 (89,8)	1

En gras : paramètres statistiquement significatifs. Les données sont rapportées en effectifs (%) et en moyenne ± écart-type. IMC : indice de masse corporelle ; S : semaine ; EI : évènement indésirable déclaré par l'investigateur

Tableau 4. Analyse des facteurs de risque de développer un EI non grave

VI – Discussion

1- Comparaison du PASI75 dans la littérature

Cette étude prospective menée en vie réelle en France, ayant concerné 256 patients atteints de psoriasis en plaques traités par methotrexate, retrouve l'obtention d'un **PASI75 à S12-S16 à 38,1% en ITT et 58,3% en PP.**

Ces résultats sont comparables **aux autres études de la littérature** avec une efficacité basée sur l'obtention d'un PASI 75 à S12 ou S16 de 21,2 à 65,8% [63 à 68].

2- Forces et points faibles de l'étude

Les **forces de l'étude** sont son caractère **prospectif**, en **vie réelle** avec les contraintes propres aux patients, avec un **effectif conséquent**, permettant d'identifier au mieux les facteurs influençant ou non le traitement par methotrexate.

Une des limites de cette étude a été le **suivi limité dans le temps**, à 16 semaines, avec de **nombreux patients ayant interrompu** le traitement (32 arrêts du MTX et 56 perdus de vue, soit 88 patients ou 34,4% des patients). Mais son utilisation au long cours a déjà été étudiée par Otero et al. [69], retrouvant un maintien du MTX chez 63% des patients à un an, 30% à 3 ans, et 15% à 5ans, avec une survie médiane du médicament de 1,8 an.

Les **arrêts déclarés** de traitement dans notre (hors patients perdus de vue) étaient liés pour 16 patients à une intolérance au traitement (6,3% des patients, soit 50% des arrêts déclarés), et pour 16 autres à une inefficacité du MTX (6,3% des patients, soit 50% des arrêts déclarés).

Dans l'étude d'Otero [69] les interruptions de traitement étaient liées : pour 35% aux effets secondaires, à une inefficacité pour 26%, des effets secondaires associés à l'inefficacité chez 13%, 16% pour d'autres raisons, et seulement 11% étaient perdus de vue.

On peut également discuter le **critère d'évaluation principal** qu'est l'obtention du PASI75. En effet les dernières études thérapeutiques prennent dorénavant en compte le PASI90 voire PASI100. Mais à l'initiation de cette étude (et en pratique clinique), le PASI75 correspond au critère le plus souvent utilisé, ce qui permet une comparaison plus facile avec les autres études de la littérature.

3- Comparaison des caractéristiques de la population dans la littérature

Dans notre étude, les patients étaient âgés d'**en moyenne 45 ans**, avec une prédominance d'hommes (59%), comparables aux données de la littérature [62-63], ce qui était attendu devant une étude en vie réelle. La prédominance masculine n'est cependant pas retrouvée dans toutes les études [64].

L'IMC moyen des patients dans l'étude était de $26,6 \pm 5,8 \text{ kg/m}^2$, correspondant à un surpoids ($>25 \text{ kg/m}^2$), en revanche le poids du patient n'avait pas d'influence sur la réponse au MTX dans notre étude.

Le **poids** est connu comme facteur de risque de psoriasis [22] (RR 1,67 en cas d'IMC $>35\text{kg/m}^2$) [70] et de sévérité.

Un IMC élevé peut également induire une **résistance à certains traitements**, notamment à l'ustekinumab [71] (le poids est un facteur prédictif indépendant de réponse du traitement, justifiant une adaptation de la posologie) et à l'adalimumab [72], sans lien établi avec l'efficacité du MTX.

Plus de la moitié des patients de l'étude déclaraient une consommation tabagique, et plus d'un tiers un **tabagisme actif**, sans influence sur la réponse au traitement. Des données similaires sont retrouvées dans la littérature [22-62].

4- Comparaison des PASI – DLQI initiaux

A l'inclusion dans notre étude, les patients avaient un **PASI et un DLQI moyens** de $13,1 \pm 7,8$ et $12,8 \pm 6,2$ respectivement, correspondant à des psoriasis modérés à sévères.

Ces données sont sensiblement comparables aux données de la littérature concernant l'utilisation du methotrexate (PASI initial entre $7,4 \pm 6,7$ et $15,2 \pm 8,1$ selon les études ; DLQI initial entre $7,9 \pm 5,8$ et $12,9 \pm 7,7$) [63-64-68-73-74] ; ainsi que celles traitant de l'utilisation des biothérapies (PASI moyen $13,6 \pm 8,4$, DLQI moyen $11,8 \pm 7,3$) [62].

Par ailleurs la **surface cutanée** atteinte à l'inclusion (SC), ou Body Surface Area, était de $9,2 \pm 12\%$.

5- Traitements antérieurs au methotrexate

Le principal traitement reçu antérieurement au methotrexate était un traitement topique par **dermocorticoïdes**, décrit chez 71,1% des patients. Ce médicament étant indiqué un traitement de premier recours du psoriasis, il semble probable que son utilisation ait été sous-rapportée par les patients, avec un pourcentage d'utilisation réelle plus important.

Venait ensuite la **photothérapie**, utilisée chez 50,0% des patients, probablement en raison du faible risque d'effet secondaire lié à ce traitement, et son indication en première intention en cas de psoriasis en plaques modéré.

Les **réтиноïdes** utilisés par voie systémique étaient retrouvés chez 24,6%, facilement maniable avec des effets secondaires limités, en dehors du caractère tératogène responsable d'une utilisation plus limitée chez la femme en âge de procréer (nécessité d'une contraception efficace et d'un suivi rapproché).

Venaient ensuite la **ciclosporine** chez 9,8%, et enfin une **biothérapie** chez 2,3% des patients. 4,7% des patients avaient déjà bénéficié d'un traitement par methotrexate avant l'inclusion.

6 patients (2,3%) ne rapportaient **aucune prise** médicamenteuse antérieure à l'étude.

Dans l'étude de Cabello Zurita et al. [64], 37% des patients avaient reçu un traitement systémique avant la mise sous methotrexate, résultats comparables à notre étude, dans des proportions différentes (ciclosporine 15,1%, acitrétine 6,9%, anti-TNF 15,1%).

La non utilisation antérieure de ciclosporine est associée dans notre étude à une meilleure réponse au MTX, en ITT et en PP, sans trouver d'explication évidente à cette différence, que l'on ne retrouve pas avec les autres traitements.

6- Modalités de prescription du methotrexate

Posologie :

Nous retrouvons une **meilleure efficacité** du MTX lorsque l'on administre une **dose initiale plus élevée**, correspondant à une **dose de S0 à S4 entre 60 et 75 mg**, et lorsque la **dose à S12-S16 est plus élevée**, supérieure ou égale à **20 mg/semaine**. Ces meilleurs résultats s'associent à des effets indésirables non graves plus fréquents ($p=0,007$).

Cette étude corrobore les résultats de l'étude de Warren [63]. Dans cette étude, les auteurs initiaient le MTX à 17,5 mg/semaine, et l'augmentaient à 22,5 mg/semaine à S8 en cas de PASI 50 non atteint. Au total 55% des patients avaient eu une augmentation de dose à S24, avec un maintien de la réponse à S52 (PASI 75 à S52 : 45%), avec une bonne tolérance, malgré un plus grand nombre d'effets secondaires.

Ceci est également rapporté dans la revue de la littérature de Montaudié et al. [67], qui retrouve un PASI75 à 60% en cas de dose initiale à 15mg/semaine, contre 40% pour dose initiale de 7,5mg/semaine.

On retrouve dans la littérature une **grande inhomogénéité de prescription du MTX**, comme rapporté dans la revue de la littérature de Menting et al. [66].

Certains proposent la prescription d'une **dose test**, en pratique peu utilisée, proposée chez les patients fragiles (insuffisants rénaux, personnes âgées) mais non obligatoire selon les dernières recommandations françaises [48].

La **dose initiale** recommandée est en général de **7,5mg à 15mg/semaine** [48], avec dans notre étude des résultats qui peuvent inciter à débiter le traitement à la dose de 15mg/semaine pour une meilleure efficacité, avec pour objectif une dose cumulée entre S0 et S4 de 60 à 75mg.

Les doses doivent par la suite être **adaptées à la tolérance et à l'efficacité du traitement**, pour permettre d'obtenir une **dose d'entretien entre 5 et 25mg/semaine**.

Voie d'administration :

Dans notre étude, la **voie d'administration du MTX n'a pas montré d'influence significative** sur l'efficacité du traitement.

La voie d'administration a été comparée dans la **polyarthrite rhumatoïde** dans l'étude de Braun et al. [75], et a montré la **supériorité de la voie sous-cutanée sur la voie orale**, à posologie équivalente (15mg/semaine). Le critère de jugement principal était l'obtention d'un score ACR20 (American College of Rheumatology), correspondant à plus de 20% d'amélioration du nombre d'articulations douloureuses, du nombre de synovites et de l'EVA notamment. L'ACR 20 était atteint chez 78% des patients dans le groupe SC contre 70% dans le groupe PO ($p<0,05$). Des résultats comparables étaient rapportés pour l'ACR70 (70% d'amélioration) (41% pour le groupe SC et 33% pour le groupe PO). En cas d'échec du traitement par voie orale, le MTX était donné par voie sous-cutanée, avec un ACR20 passant de 23% à 30%. Les effets secondaires étaient comparables dans les deux groupes.

Même si cette supériorité de la voie sous-cutanée n'a pas été retrouvée dans les autres études concernant le psoriasis, Montaudié et al. proposent par analogie à la polyarthrite rhumatoïde

de **passer à la voie sous-cutanée en cas de mauvaise tolérance digestive ou d'efficacité incomplète du MTX** par voie orale [67].

A noter que le prix entre l'administration SC et PO varie, avec un coût allant de 84 euros par an (forme orale) à 1080 euros / an (forme sous-cutanée).

Prescription en pratique :

Il convient de bien expliquer aux patients les modalités exactes de la prise, en insistant sur le caractère hebdomadaire de la prise, en précisant au mieux sur l'ordonnance le jour de la prise du methotrexate, et de l'acide folique, pour éviter les prises répétées au cours de la semaine, et les toxicités qui en découleraient.

7- Prescription associée d'acide folique :

Dans notre étude, **10% des patients ne recevaient pas d'acide folique**, malgré les recommandations établies quant à sa prescription systématique conjointe au MTX.

En effet, le MTX agit comme antagoniste sur le métabolisme de l'acide folique.

L'acide folique a démontré son efficacité dans la **prévention des troubles gastro-intestinaux et des anomalies des transaminases** dans la revue de la littérature de Shae et al. [76]. Elle concernait des patients sous MTX pour une polyarthrite rhumatoïde.

Etait observées une diminution du risque relatif de nausées, de vomissements et de douleurs abdominales de 24% ($p=0,008$), une diminution du risque d'augmentation des transaminases de 81% (RR 0.19, $p \leq 0.00001$), ainsi qu'une **diminution des interruptions de MTX** (RR 0,43, $p \leq 0.00001$).

L'association d'acide folique au MTX permet donc une meilleure observance thérapeutique.

Cette diminution du risque d'effet secondaire n'était pas retrouvée dans notre étude ($p=0,24$).

De rares cas de neutropénie sont décrits dans la littérature, ne permettant pas d'identifier des différences d'incidence en cas de supplémentation ou non en acide folique.

Aucune augmentation d'efficacité du MTX associé à l'acide folique n'a été rapportée chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, ni sur le psoriasis dans notre étude ($p=0,45$).

Shae et al. ne retrouvent **pas de diminution de l'efficacité du traitement** lié à la prise d'une faible dose d'acide folique ou folinique.

Certains auteurs suggèrent que de fortes doses d'acide folique diminuent l'efficacité du MTX dans la polyarthrite rhumatoïde [77], mais ces résultats sont non significatifs regroupés au sein de la méta-analyse de Shae et al. Le délai entre la prise du MTX et de l'acide folique est discuté comme cause potentielle de modification de l'activité du traitement (l'acide folique était dans cette étude pris deux heures après le MTX).

Le bénéfice de l'acide folique et folinique semble être le même, avec un coût moindre de l'acide folique.

Toute prescription de MTX doit donc s'accompagner systématiquement d'une prescription d'acide folique, à faibles doses (minimum 5mg/semaine), **à distance d'au moins 48h de la prise du MTX**, pour en permettre une meilleure tolérance et une meilleure observance.

8- Effets secondaires du methotrexate :

Les effets secondaires recensés dans cette étude sont comparables à ceux observés dans la littérature [63-67,69], à type principalement **d'asthénie**, de **troubles digestifs** (nausées, vomissements, douleurs abdominales) et de **cytolyse hépatique**.

On note dans notre étude 5 cas d'**infections** non graves (2%) et une pneumopathie infectieuse grave. Ces résultats sont moins importants que ceux retrouvés dans la méta-analyse de West et al. [65], qui retrouvait 27,6% d'infections sur une durée médiane de 12 mois de traitement. Cette différence peut s'expliquer par le suivi limité à 16 semaines dans notre étude.

Les **évènements indésirables graves** ont été rares (1,2%) et contrôlés dans notre étude, aucun n'ayant entraîné le décès.

Davila-Seijo et al. [78] ont comparé les infections liées aux traitements systémiques du psoriasis par biothérapies et par traitements conventionnels, avec 880 patients sous MTX. Les patients sous MTX étaient moins à risque d'infection que ceux sous infliximab (RR = 1,63) ou etanercept (RR = 1,23). En revanche l'acitrétine était moins à risque d'être responsable d'infection que le MTX (RR = 0,6). Cette étude ne retrouvait pas d'augmentation du risque infectieux au cours du temps, élément rassurant pour la prescription prolongée d'un traitement par MTX.

On retrouve également dans l'étude de Cabello Zurita et al. [64] un **faible taux d'évènements secondaires** après **une longue période** d'utilisation du methotrexate (42 mois, avec 6% d'arrêt du traitement pour intolérance, et un seul arrêt pour perturbation du bilan hépatique).

Dans notre étude, les **évènements indésirables étaient liés à la dose de MTX reçue**, avec plus d'effets secondaires (tous confondus) pour une dose cumulée S0-S4 entre 60 et 75mg, une dose à S4 supérieure ou égale à 20mg et une dose à l'évaluation supérieure ou égale à 20mg.

La **prescription à doses plus élevée de MTX** (supérieure ou égale à 20mg/semaine) est donc responsable d'une **meilleure réponse thérapeutique**, mais s'associe à un **plus fort risque d'évènements indésirables**, ce qui peut en limiter l'utilisation.

VII – Conclusion

Notre étude confirme donc l'efficacité du methotrexate en pratique courante dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère, avec une efficacité supérieure du methotrexate lorsqu'il est utilisé à des doses importantes notamment en début de traitement, avec des effets secondaires comparables à ceux décrits antérieurement.

Sa prescription doit évidemment suivre les recommandations, pour en limiter ses effets secondaires et permettre une bonne acceptabilité par les patients.

L'arrivée sur le marché de nombreux médicaments depuis quelques années dans le traitement du psoriasis, que sont les biothérapies et l'apremilast, pourrait inciter à reléguer au second plan les traitements plus anciens comme le methotrexate.

Mais son efficacité, sa tolérance relativement bonne et son coût modéré lui permettent de rester un médicament de première intention dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère, comme préconisé dans les dernières recommandations françaises.

Références

- 1 - Boehncke W.H., Schön M.P.
Psoriasis
Lancet. 2015 Sep – PMID : 26025581
- 2- Rosa Parisi, Deborah P.M. Symmons, et al.
Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence
J Invest Dermatol. 2013 Feb – PMID : 23014338
- 3- Rajan P. Nair, Kristina Callis Duffin, Cindy Helms et al.
Genomewide Scan Reveals Association of Psoriasis with IL-23 and NF- κ B Pathways
Nat Genet. 2009 Feb – PMID : 19169254
- 4- Rajan P. Nair, Philip E. Stuart, Ioana Nistor, et al.
Sequence and Haplotype Analysis Supports HLA-C as the Psoriasis Susceptibility 1 Gene
Am J Hum Genet. 2006 May – PMID : 16642438
- 5 - Michele Cargill, Steven J. Schrodi, Monica Chang, et al.
A Large-Scale Genetic Association Study Confirms IL12B and Leads to the Identification of IL23R as Psoriasis-Risk Genes
Am J Hum Genet. 2007 Feb – PMID : 17236132
- 6- Francesca Capon, Marie-José Bijlmakers, Natalie Wolf, et al.
Identification of ZNF313/RNF114 as a novel psoriasis susceptibility gene
Hum Mol Genet. 2008 Jul – PMID : 18364390
- 7- Marie-José Bijlmakers, Seshu K. Kanneganti, Jonathan N. Barker, et al.
Functional analysis of the RNF114 psoriasis susceptibility gene implicates innate immune responses to double-stranded RNA in disease pathogenesis
Hum Mol Genet. 2011 Aug – PMID : 21571784
- 8- Edward J. Hollox, Ulrike Huffmeier, Patrick L.J.M. Zeeuwen, et al.
Psoriasis is associated with increased beta-defensin genomic copy number
Nat Genet. 2008 Jan – PMID : 18059266
- 9- Hanna Niehues, Lam C. Tsoi, Danique A. van der Krieken, et al.
Psoriasis-Associated Late Cornified Envelope (LCE) Proteins Have Antibacterial Activity
J Invest Dermatol. 2017 Nov – PMID : 28634035
- 10 - Nikolai Dyrberg Loft, Lone Skov, Mads Kirchheiner Rasmussen, et al.
Genetic polymorphisms associated with psoriasis and development of psoriatic arthritis in patients with psoriasis
PLoS One. 2018 Feb – PMID : 29389950
- 11- D. Jullien.
Physiopathologie du psoriasis.
Annales de dermatologie et de vénéréologie 2012
- 12- A. Rozieres, A. Hennino, J-F. Nicolas

- TNF α in the physiopathology of psoriasis
Ann Dermatol Venereol. 2006 Feb – PMID : 16508606
- 13- Deepak MW Balak and Enes Hajdarbegovic
Drug-induced psoriasis: clinical perspectives
Psoriasis (Auckl). 2017 Dec – PMID : 29387611
- 14- Brauchli YB, Jick SS, Curtin F, et al.
Lithium, antipsychotics, and risk of psoriasis.
J Clin Psychopharmacol. 2009 Apr – PMID : 19512974
- 15- Wollina U1, Hansel G, Koch A, et al.
Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients.
Am J Clin Dermatol. 2008 – PMID : 18092839
- 16- Rousset L, Halioua B.
Stress and psoriasis.
Int J Dermatol. 2018 May – PMID : 29729012
- 17- Telfer NR, Chalmers RJ, Whale K, et al.
The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis.
Arch Dermatol. 1992 Jan – PMID : 1739285
- 18- Melia Hernandez, Judith Simms-Cendan, Kathleen Zendell.
Guttate Psoriasis Following Streptococcal Vulvovaginitis in a Five-year-old Girl
J Pediatr Adolesc Gynecol. 2015 Oct – PMID : 26024939
- 19- Brenaut E, Horreau C, Pouplard C, et al.
Alcohol consumption and psoriasis: a systematic literature review.
J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013 Aug – PMID : 23845150
- 20- Emre S, Metin A, Demirseren DD, et al.
The relationship between oxidative stress, smoking and the clinical severity of psoriasis.
J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013 Mar – PMID : 23004342
- 21- Nguyen UDT, Zhang Y, Lu N, et al.
Smoking paradox in the development of psoriatic arthritis among patients with psoriasis: a population-based study.
Ann Rheum Dis. 2018 Jan – PMID : 29102956
- 22- Kjersti DANIELSEN, Tom WILSGAARD, Anne Olaug OLSEN, et al.
Overweight and Weight Gain Predict Psoriasis Development in a Population-based Cohort
Acta Derm Venereol. 2017 Mar – PMID : 27602427
- 23- Sophie C. Weatherhead, Peter M. Farr, and Nicholas J. Reynolds
Spectral effects of UV on psoriasis
Photochem Photobiol Sci. 2013 Jan – PMID : 23023652
- 24- J. F. Merola, T. Li, W.-Q. Li, et al.

Prevalence of psoriasis phenotypes among men and women in the USA
Clin Exp Dermatol. 2016 Jul – PMID : 26890045

25- Augustin M, Reich K, Blome C, et al.
Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of disease.
Br J Dermatol. 2010 Sep – PMID : 20456340

26- L. Puig, P.C.M. van de Kerkhof, K. Reich, et al.
A European subset analysis from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis shows country-specific features: results from psoriasis patients in Spain
J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Jul – PMID : 28271561

27- Mahé E.
Childhood psoriasis.
Eur J Dermatol. 2016 Dec – PMID : 27900946

28- April W. Armstrong, Clayton Schupp, Julie Wu1, Bruce Bebo
Quality of Life and Work Productivity Impairment among Psoriasis Patients: Findings from the National Psoriasis Foundation Survey Data 2003–2011
PLoS One. 2012 – PMID : 23285231

29 – Sampogna F, Gisondi P, Melchi CF, et al.
Prevalence of symptoms experienced by patients with different clinical types of psoriasis.
Br J Dermatol. 2004 Sep – PMID : 15377345

30- Zachariae H.
Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy.
Am J Clin Dermatol. 2003 – PMID : 12814334

31- Floranne C. Wilson, Murat Icen, Cynthia S. Crowson, et al
Incidence and Clinical Predictors of Psoriatic Arthritis in Patients With Psoriasis: A Population-Based Study
Arthritis Rheum. 2009 Feb 15 – PMID : 19177544

32 - Galezowski A, Maccari F, Hadj-Rabia S, et al.
Rhumatisme psoriasique en France, du nourrisson à la personne âgée : données de deux études transversales multicentriques.
Ann Dermatol Venereol. 2018 Jan – PMID : 29146007

33- COFER – Item 114 UE4 – Psoriasis

34- Tillett W, Costa L, Jadon D, et al.
The CLASsification for Psoriatic ARthritis (CASPAR) criteria--a retrospective feasibility, sensitivity, and specificity study.
J Rheumatol. 2012 Jan – PMID : 22089469

35- Audureau E, Roux F, Lons Danic D, et al.
Psoriatic arthritis screening by the dermatologist: development and first validation of the 'PURE-4 scale'.
J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Feb – PMID : 29430720

- 36- D. Wendling
Rhumatisme psoriasique : classification et évaluation
Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie 2015 Déc
- 37- Junko Takeshita, Sungat Grewal, M. Langan, et al.
Psoriasis and comorbid diseases – Epidemiology
J Am Acad Dermatol. 2017 Mar – PMID : 28212759
- 38- Cohen AD, Dreiherr J, Birkenfeld S.
Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease
J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009 – PMID : 19207663
- 39- Candia R, Ruiz A, Torres-Robles R, et al.
Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis.
J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 April – PMID : 25418531
- 40- Wan J, Wang S, Haynes K, et al.
Risk of moderate to advanced kidney disease in patients with psoriasis: population based cohort study.
BMJ. 2013 Oct – PMID : 24129480
- 41- Abuabara K, Azfar RS, Shin DB, et al.
Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K.
Br J Dermatol. 2010 Sep – PMID : 20633008
- 42- Gelfand JM1, Shin DB, Neimann AL, et al.
The risk of lymphoma in patients with psoriasis.
J Invest Dermatol. 2006 Oct – PMID : 16741509
- 43- Wakkee M1, de Vries E, van den Haak P, et al.
Increased risk of infectious disease requiring hospitalization among patients with psoriasis: a population-based cohort.
J Am Acad Dermatol. 2011 Dec – PMID : 21664719
- 44- Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, et al.
The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study
Arch Dermatol. 2010 Aug – PMID : 20713823
- 45- Dowlathshahi EA, Wakkee M, Arends LR, et al.
The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis.
J Invest Dermatol. 2014 Jun – PMID : 24284419
- 46- Weedon David
Weedon's Skin Pathology – Chapter 4 - The psoriasiform reaction pattern
- 47- Bernard Cribier, Maxime Battistella.

Dermatologie. De la clinique à la microscopie. Chapitre 5

48- F. Amatore, A.P Villani, M.Tauber et al.
French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults.
JEADV 2019 March – PMID : 30793796

49- Gossec L, Smolen JS, Ramiro S et al.
European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update.
Ann Rheum Dis 2016 March – PMID : 26644232

50- Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ et al.
Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis : Treatment recommendations for psoriatic arthritis 2015.
Arthritis Rheum 2016 Jan – PMID : 26749174

51- Maza A, Montaudié H, Sbidian E et al.
Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis.
J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011 May – PMID : 21388455

52- Paul C, Cather J, Gooderham M et al.
Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III randomized controlled trial (ESTEEM 2).
Br J Dermatol. 2015 Dec – PMID : 26357944

53- Behrens F, Canete JD, Olivieri I et al.
Tumour necrosis factor inhibitor monotherapy vs combination with MTX in the treatment of PsA : a systemic review of the literature
Rheumatology 2015 May – PMID : 25349441

54- Gordon KB1, Duffin KC, Bissonnette R et al.
A Phase 2 Trial of Guselkumab versus Adalimumab for Plaque Psoriasis.
N Engl J Med. 2015 Jul – PMID : 26154787

55- Gordon PM1, Diffey BL, Matthews JN, et al.
A randomized comparison of narrow-band TL-01 phototherapy and PUVA photochemotherapy for psoriasis.
J Am Acad Dermatol. 1999 – PMID : 10534635

56- Beani JC, Jeanmougin M.
Narrow-band UVB therapy in psoriasis vulgaris: good practice guideline and recommendations of the French Society of Photodermatology.
Ann Dermatol Venereol. 2010 Jan – PMID : 20110064

57- Protocoles photothérapies – recommandations Société Française de Dermatologie (2016)
<http://www.sfdermato.org/recommandations-scores-et-echelles/recommandations.html>

58- Yélamos O, Puig L.

Systemic methotrexate for the treatment of psoriasis.
Expert Rev Clin Immunol. 2015 May – PMID : 25779551

59- M. Hinken, S. Halwachs, C. Kneuer, et al.
Subcellular localization and distribution of the reduced folate carrier in normal rat tissues
Eur J Histochem. 2011 Jan – PMID : 21556118

60- Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2018 – Janvier 2018
https://www.mesvaccins.net/textes/calendrier_vaccinations_2018_MVN.pdf

61- Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P et al.
European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015
J Eur Acad Dermatol Venereol 2009 and 2015 Dec – PMID : 26481193

62- Sbidian E, Giboin C, Bachelez H et al.
Factors associated with the choice of the first biologic in psoriasis : real-life analysis from the Psobioteq cohort.
J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Dec – PMID : 28609574

63- Warren RB, Mrowietz U, von Kiedrowski R, et al.
An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.
Lancet 2017 Feb – PMID : 28012564

64- Cabello Zurita C, Grau Pérez M, Hernández Fernández CP, et al.
Effectiveness and safety of methotrexate in psoriasis: an 8-year experience with 218 patients.
J Dermatolog Treat 2017 Aug – PMID : 28001499

65- West J, Ogston S, Foerster J.
Safety and efficacy of methotrexate in psoriasis: a meta-analysis of published trials.
PLoS One 2016 May – PMID : 27168193

66- Menting SP, Dekker PM, Limpens J, et al.
Methotrexate Dosing Regimen for Plaque-type Psoriasis: A Systematic Review of the Use of Test-dose, Start-dose, Dosing Scheme, Dose Adjustments, Maximum Dose and Folic Acid Supplementation.
Acta Derm Venereol 2016 Jan – PMID : 25721372

67- Montaudié H, Sbidian E, Paul C, et al.
Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity.
J Eur Acad Dermatol Venereol 2011 May – PMID : 21388454

68- Kenneth B. Gordon, Keith A. Betts, Murali Sundaram, et al.
Poor early response to methotrexate portends inadequate long-term outcomes in patients with moderate-to-severe psoriasis: Evidence from 2 phase 3 clinical trials
J Am Acad Dermatol. 2017 Dec – PMID : 28993007

69- Otero ME, van den Reek JM, Seyger MM, et al.

Determinants for drug survival of methotrexate in patients with psoriasis, split for different reasons of discontinuation - Results of the prospective MTX-CAPTUREM.
Br J Dermatol 2017 Aug – PMID : 28078672

70- Debbaneh M, Millsop JW, Bhatia BK, et al.
Diet and Psoriasis: Part I. Impact of Weight Loss Interventions.
J Am Acad Dermatol 2014 Jul – PMID : 24709272

71- Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al.
Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2).
Lancet 2008 May – PMID : 18486740

72- Menter A, Gordon KB, Leonardi CL, et al.
Efficacy and safety of adalimumab across subgroups of patients with moderate to severe psoriasis.
J Am Acad Dermatol. 2010 Sep – PMID : 20605254

73- Vera M.R. Heydendael, Phyllis I. Spuls, Brent C. Opmeer, et al.
Methotrexate versus Cyclosporine in Moderate to-Severe Chronic Plaque Psoriasis
N Engl J Med. 2003 Aug – PMID : 12917302

74- Flytström I, Stenberg B, Svensson A et al.
Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial.
Br J Dermatol. 2008 Jan – PMID : 17986302

75- Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, et al.
Comparison of the Clinical Efficacy and Safety of Subcutaneous Versus Oral Administration of Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis. Results of a Six-Month, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled, Phase IV Trial.
Arthritis Rheum 2008 Jan – PMID : 18163521

76- Shea B, Swinden MV, Ghogomu ET, et al.
Folic Acid and Folinic Acid for Reducing Side Effects in Patients Receiving Methotrexate for Rheumatoid Arthritis.
J Rheumatol 2014 Jun – PMID: 24737913

77- Joyce DA1, Will RK, Hoffman DM, et al.
Exacerbation of rheumatoid arthritis in patients treated with methotrexate after administration of folinic acid.
Ann Rheum Dis. 1991 Dec – PMID: 1768158

78- Dávila-Sejjo P, Dauden E, Descalzo MA, et al.
Infections in Moderate to Severe Psoriasis Patients Treated with Biological Drugs Compared to Classic Systemic Drugs: Findings from the BIOBADADERM Registry.
J Invest Dermatol 2017 – PMID : 27677836