

## Faculté de Pharmacie

Année 2022

Thèse N°

### Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 29 juin 2022

Par

Amandine BESSON

Née le 17 janvier 1998 à Limoges

### **Le Rhumatisme psoriasique : physiopathologie, traitement et rôle du pharmacien d'officine**

Thèse dirigée par Jeanne COOK-MOREAU

Examineurs :

Mme Catherine FAGNERE-Professeur des Universités

Mme Jeanne COOK-MOREAU-Maître de Conférences des Universités

M. Jean-Christophe COUTURIER-Docteur en Pharmacie

Présidente

Directrice

Juge





## Faculté de Pharmacie

Année 2022

Thèse N°

### Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 29 juin 2022

Par Amandine BESSON

Née le 17 janvier 1998 à Limoges

### **Le rhumatisme psoriasique : physiopathologie, traitement et rôle du pharmacien d'officine**

Thèse dirigée par Jeanne COOK-MOREAU

Examineurs :

Mme Catherine FAGNERE-Professeur des Universités

Mme Jeanne COOK-MOREAU-Maître de Conférences des Universités

M. Jean-Christophe COUTURIER-Docteur en Pharmacie

Présidente

Directrice

Juge



## Liste des enseignants

---

Le 1<sup>er</sup> septembre 2021

### DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur Bertrand **COURTIOUX**

### VICE-DOYEN :

Monsieur David **LEGER**, Maître de conférences

### ASSESEURS :

Monsieur le Professeur Serge **BATTU**, Monsieur le Professeur Nicolas **PICARD**

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>CARDOT</b> Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>COURTIOUX</b> Bertrand	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
<b>DESMOULIERE</b> Alexis	PHYSIOLOGIE
<b>DUROUX</b> Jean-Luc	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
<b>FAGNERE</b> Catherine	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
<b>MAMBU</b> Lengo	PHARMACOGNOSIE
<b>TROUILLAS</b> Patrick	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACIE GALÉNIQUE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

<b>PICARD</b> Nicolas	PHARMACOLOGIE
<b>ROGEZ</b> Sylvie	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
<b>SAINT-MARCOUX</b> Franck	TOXICOLOGIE



**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

<b>CHAUZEIX</b> Jasmine	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
<b>JOST</b> Jérémy	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES :**

<b>BASLY</b> Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BEAUBRUN-GIRY</b> Karine	PHARMACIE GALÉNIQUE
<b>BÉGAUD</b> Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BILLET</b> Fabrice	PHYSIOLOGIE
<b>CALLISTE</b> Claude	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
<b>CHEMIN</b> Guillaume	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
<b>CLÉDAT</b> Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>COMBY</b> Francis	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
<b>COOK-MOREAU</b> Jeanne	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
<b>DELEBASSÉE</b> Sylvie	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
<b>DEMIOT</b> Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
<b>FABRE</b> Gabin	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
<b>FROISSARD</b> Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>JAMBUT</b> Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
<b>LABROUSSE</b> Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>LAVERDET</b> Betty	PHARMACIE GALÉNIQUE
<b>LAWSON</b> Roland	PHARMACOLOGIE
<b>LEGER</b> David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

<b>MARRE-FOURNIER</b> Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
<b>MERCIER</b> Aurélien	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
<b>MILLOT</b> Marion	PHARMACOGNOSIE
<b>PASCAUD-MATHIEU</b> Patricia	PHARMACIE GALÉNIQUE
<b>POUGET</b> Christelle	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
<b>VIGNOLES</b> Philippe	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES

**ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :**

<b>AUDITEAU</b> Émilie	ÉPIDÉMIOLOGIE, STATISTIQUE, SANTÉ PUBLIQUE
<b>MARCHAND</b> Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE

**ENSEIGNANTS D'ANGLAIS :**

<b>HEGARTY</b> Andrew	CHARGÉ DE COURS
<b>VERCELLIN</b> Karen	PROFESSEUR CERTIFIÉ

## Remerciements

---

### **Aux membres de mon jury,**

À la présidente de mon jury, Madame le Professeur Catherine FAGNERE, je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury. Je vous adresse mes sincères remerciements pour les connaissances en chimie thérapeutique que vous m'avez transmises durant ces années d'études.

À ma directrice de thèse, Madame le Docteur Jeanne COOK-MOREAU, je tiens tout particulièrement à vous remercier pour la qualité de vos enseignements qui m'ont beaucoup appris et orientée dans le choix de ma thèse. Je vous remercie sincèrement de votre aide, de votre accompagnement et vos conseils dans la rédaction de cette thèse. Cette thèse est aussi la vôtre.

Au juge, Monsieur le Docteur Jean-Christophe COUTURIER, je vous adresse mes sincères remerciements pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je vous remercie pour votre confiance depuis le début, pour m'avoir intégrée au sein de votre officine et pour m'avoir aidée à prendre confiance en moi dans l'exercice de la profession. Toutes ces années à vos côtés, j'ai pu acquérir savoirs, conseils, connaissances, rigueur, autonomie, des qualités essentielles au métier de pharmacien d'officine.

### **À ma famille,**

À mes parents, je vous remercie de m'avoir permis d'en arriver là. C'est grâce à votre soutien infaillible durant toutes mes études que j'ai réussi à réaliser mes rêves. Merci d'avoir su m'épauler dans les moments difficiles et d'avoir cru en moi. Merci de toute l'aide au quotidien, j'ai eu les meilleures conditions pour réussir. Et surtout, merci de m'avoir aidée à être la personne que je suis aujourd'hui.

Maman, merci de m'avoir forcée à lâcher prise à certains moments. Merci de m'avoir préparé mes petits repas. Papa je ne te l'ai jamais dit, mais tu as été mon inspiration pour cette thèse. À ma sœur Alysse, merci d'avoir relu cette thèse même si tu n'as rien compris. A mon frère Adrien, mon petit frère je te remercie... d'être toi et de m'énerver autant que je t'aime. A vous quatre, merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir écoutée "étaler ma science".

PS : je vous aime plus que le riz et les petits pois.

### **À mes amis,**

À mes meilleures amies, mes jumelles Coco et Manou, je vous remercie de votre soutien au quotidien pendant ces années d'études mais surtout depuis toujours. Je vous remercie de m'avoir consolée et épaulée. Vous êtes la famille que j'ai choisie, comme mes sœurs. Je vous aime.

À mes amies de la fac, ma petite bande, Leslie, Laura, Pam, Anne-Lo mais aussi Etienne je vous remercie tout simplement d'être là. C'est grâce à vous que ces années à la fac resteront inoubliables et qu'il est difficile de se dire que tout est terminé. Je sais que votre soutien ira au-delà de ces années d'études, qu'on se retrouvera toujours.

**À toi, mon Juju,** ces six dernières années n'ont pas été faciles avec la distance ... mais j'ai toujours pu compter sur toi. Tu es mon partenaire de vie et j'ai hâte de commencer cette nouvelle aventure avec toi (enfin). Je t'aime.

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Table des matières

---

Liste des abréviations.....	14
Introduction.....	17
I. La maladie Rhumatisme psoriasique .....	18
I.1. Généralités sur la maladie rhumatisme psoriasique.....	18
I.1.1. Définition .....	18
I.1.2. Épidémiologie .....	18
I.1.3. Facteurs déclenchants.....	19
I.1.3.1. Facteurs génétiques .....	19
I.1.3.2. Facteurs environnementaux.....	19
I.1.3.3. Facteurs cellulaires.....	20
I.2. Manifestations cliniques.....	21
I.2.1. Le psoriasis.....	22
I.2.1.1. Différentes formes de psoriasis (16).....	22
I.2.1.2. Diagnostiquer un psoriasis .....	24
I.2.1.3. Le psoriasis du RP .....	25
I.2.2. Le rhumatisme psoriasique.....	26
I.2.2.1. Atteinte articulaire.....	26
I.2.2.1.1. Localisation périphérique.....	26
I.2.2.1.2. Localisation axiale.....	26
I.2.2.1.3. Arthritides mutilans .....	27
I.2.2.2. L'atteinte des enthèses.....	27
I.2.2.3. Un symptôme évocateur : la dactylite.....	28
I.2.2.4. Les atteintes extra-articulaires.....	28
I.2.2.5. Autres tableaux cliniques pathognomoniques (23).....	30
I.3. Les comorbidités associées.....	31
I.3.1. Cardiométaboliques .....	31
I.3.1.1. Risque cardiovasculaire .....	31
I.3.1.2. Risque de syndrome métabolique .....	32
I.3.1.3. Prise en charge .....	33
I.3.2. Anxiété et dépression .....	33
I.3.3. Cancer et infections .....	33
I.4. Le diagnostic.....	33
I.4.1. Critères de classification .....	34
I.4.1.1. Moll et Wright (1).....	34
I.4.1.2. Autres critères .....	34
I.4.2. Les caractéristiques radiographiques .....	36
I.4.3. Biologie .....	36
I.4.4. La double expertise.....	36
I.4.5. Le diagnostic différentiel .....	38
I.5. Évaluation initiale et suivi de la maladie .....	38
I.5.1. Évaluation de l'activité de la maladie .....	38
I.5.1.1. Au niveau périphérique (45).....	38
I.5.1.2. Au niveau axial (45).....	39
I.5.1.3. Atteintes extra-articulaires .....	39
I.5.1.4. Score composite.....	40

I.5.2. Impact de la maladie sur la qualité de vie du patient .....	40
II. La stratégie thérapeutique .....	42
II.1. Les recommandations de traitement .....	42
II.1.1. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA).....	42
II.1.2. La société française de rhumatologie (SFR).....	42
II.1.3. Recommandations de l'EULAR 2019 .....	44
II.2. Le traitement symptomatique d'action immédiate .....	44
II.2.1. AINS et corticothérapie .....	44
II.2.1.1. Les AINS .....	45
II.2.1.1.1. Mécanisme d'action .....	45
II.2.1.1.2. Durée de traitement .....	45
II.2.1.1.3. Effets secondaires .....	46
II.2.1.1.4. Précautions d'emplois et contre-indications.....	46
II.2.1.2. La corticothérapie .....	46
II.2.1.2.1. Posologie .....	47
II.2.1.2.2. Effets indésirables et surveillance de la corticothérapie .....	47
II.3. Traitement de fond de l'arthrite psoriasique par les antirhumatismes modificateurs de la maladie conventionnels (CsDMARDs).....	48
II.3.1. Généralités.....	49
II.3.2. Le méthotrexate .....	50
II.3.2.1. Mécanisme d'action.....	50
II.3.2.2. Posologie et voie d'administration .....	51
II.3.2.3. Effets indésirables et toxicité .....	52
II.3.2.4. Mise en place du traitement et surveillance .....	52
II.3.2.5. Rôle clé du pharmacien d'officine.....	53
II.3.3. Le Léflunomide (LEF) .....	54
II.3.3.1. Mécanisme d'action.....	54
II.3.3.2. Posologie et mode d'administration.....	54
II.3.3.3. Effets indésirables et surveillance .....	54
II.3.3.4. Conseils à l'officine.....	55
II.4. Traitements de fond ciblés par biothérapies (bDMARDs) .....	55
II.4.1. Définition de « biomédicament ».....	55
II.4.2. La production des biomédicaments .....	56
II.4.3. Les principaux biomédicaments dans l'arsenal thérapeutique du RP .....	57
II.4.3.1. Différents types de molécules .....	57
II.4.3.1.1. Les anticorps monoclonaux .....	57
II.4.3.1.2. Un point sur les protéines de fusion.....	61
II.4.4. Différentes cibles thérapeutiques des biomédicaments utilisés dans le RP .....	61
II.4.4.1. L'action cytokinique .....	62
II.4.4.1.1. Les anti-TNF $\alpha$ (77), (82).....	62
II.4.4.1.2. Les anti- IL17 .....	66
II.4.4.1.3. L'anti-IL12/IL23 et la piste des anti-IL23.....	69
II.4.4.2. L'action cellulaire .....	72
II.4.5. Les particularités communes et spécifiques de ces traitements.....	72
II.4.5.1. Bilan pré-thérapeutique à l'initiation du traitement et suivi du traitement (104),(105).....	72

II.4.5.2. Effets indésirables des biothérapies (106), (107), (108), (96), (97), (109) .....	74
II.4.5.3. Contre-indications à un traitement par biothérapie.....	76
II.4.6. Le point sur les tsDMARDs .....	77
II.4.7. L'inhibiteur de la phosphodiesterase 4 (PDE4i) : l'Aprémilast OTEZLA® (124) ..	78
II.4.8. Inhibiteurs JAK 1/3 (127) (128) (129).....	79
II.5. Cas particuliers : la maladie au cours de grossesse/ allaitement et la maladie chez l'enfant .....	82
II.5.1. La maladie RP chez la femme enceinte et/ou allaitante .....	82
II.5.1.1. Grossesse/Allaitement et traitement symptomatique (134),(135),(136).....	82
II.5.1.2. Grossesse et MTX (137),(138).....	82
II.5.1.3. Grossesse et biothérapies (139),(140),(141),(142),(143).....	83
II.5.1.4. Grossesse/Allaitement et petites molécules : inhibiteurs de JAK (tofacitinib et upadacitinib) et l'anti PDE-4 (aprémilast) (124), (127), (144).....	84
II.5.2. Et chez l'enfant et l'adolescent ? (145) (146).....	84
III. De la délivrance aux conseils : le rôle central du pharmacien d'officine .....	87
III.1. Accompagner les patients dans leurs traitements pour le RP .....	87
III.1.1. L'accompagnement du pharmacien dans le traitement symptomatique .....	87
III.1.1.1. Conseils associés à la prise d'AINS .....	87
III.1.1.2. Conseils au patient sous corticothérapie orale.....	90
III.1.2. L'accompagnement du pharmacien dans le traitement par biothérapie .....	91
III.1.2.1. Support indispensable à la dispensation pharmaceutique : l'ordonnance médicale .....	91
III.1.2.2. Les biosimilaires : substitution, interchangeabilité (153) .....	92
III.1.2.3. Particularités de la forme pharmaceutique : injection, chaîne du froid et élimination .....	95
III.1.2.4. Conduite à tenir en cas d'oubli de prise du traitement de fond .....	97
III.1.3. Place du pharmacien dans la sécurité d'emploi des médicaments .....	99
III.1.3.1. Le rôle central du pharmacien dans les interactions médicamenteuses.....	99
III.1.3.2. Pharmacovigilance et gestion des risques .....	99
III.2. Accompagner les patients au-delà de leurs traitements.....	102
III.2.1. Vivre avec une maladie chronique (164) .....	102
III.2.2. L'importance d'une prise en charge pluridisciplinaire de la maladie (166) .....	103
III.2.3. Le point sur la vaccination et le risque infectieux.....	105
III.2.3.1. La vaccination (170),(171),(172),(173),(174).....	105
III.2.3.2. Sensibilité accrue aux infections : vigilance au comptoir.....	108
III.2.3.3. Voyage et exposition solaire.....	109
III.2.4. Place de la phytothérapie et de l'aromathérapie dans l'arsenal thérapeutique du pharmacien d'officine .....	110
III.2.4.1. Quelques exemples de plantes utilisées pour leurs propriétés anti-inflammatoires (175).....	110
III.2.4.2. Les huiles essentielles anti-inflammatoires .....	113
Conclusion.....	115
Références bibliographiques.....	116
Annexes .....	128
Serment De Galien.....	143

## Table des illustrations

---

Figure 1: Physiopathologie du RP.....	21
Figure 2: Psoriasis en goutte.....	22
Figure 3 : Psoriasis du cuir chevelu (nuque, front et derrière oreille).....	23
Figure 4 : Psoriasis unguéal.....	23
Figure 5 : Photographie des différentes atteintes possible au niveau des doigts de la maladie RP .....	27
Figure 6 : Schéma de l'enthésite au niveau du talon à l'origine de talalgie.....	28
Figure 7 : Schéma de l'œil représentant les structures impliquées dans l'uvéïte.....	29
Figure 8 : Photographie (gauche) et radiographie (droite) d'une onycho-pachydermo-périostite.....	30
Figure 9 : Photographie d'un orteil de Bauer au niveau du second orteil.....	31
Figure 10: Association entre le RP, le processus inflammatoire et la maladie cardiovasculaire .....	32
Figure 11: Résultats du DELPHI : les 4 signes retenues sont en oranges (seuil de 90%) ....	37
Figure 12: Caractéristiques des outils de dépistage (41).....	37
Figure 13: Évaluation des articulations et des enthèses.....	39
Figure 14: Domaines d'impact rapportés par les patients RP.....	40
Figure 15 : organigramme des recommandations de traitement de la maladie RP d'après la SFR .....	43
Figure 16 : Indication d'un biomédicament d'après la SFR.....	43
Figure 17 : Schéma des recommandations de l'EULAR 2019.....	44
Figure 18 : Méthotrexate : mécanisme d'action et structure chimique.....	51
Figure 19 : Classification des produits biologiques .....	57
Figure 20 : Schéma de la structure générale d'une immunoglobuline .....	58
Figure 21: Structure de trois AcM anti-TNF $\alpha$ .....	65
Figure 22 : Schéma structurel d'etanercept .....	65
Figure 23 : Effets de l'IL-17 sur l'inflammation .....	67
Figure 24: Schéma du mécanisme d'action des anti-IL23 et de l'anti-IL12/IL23.....	70
Figure 25: Récapitulatif des différentes complications et perturbations métaboliques induites par la corticothérapie systémique.....	91
Figure 26: Extrait de la notice du SKYRIZI, médicament à surveillance renforcée (163) ....	102



## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Degré de sévérité du psoriasis cutané en fonction de la surface corporelle atteinte.....	24
Tableau 2 : Résumé des manifestations extra-articulaires dans le RP et autre spondylarthropathies.....	29
Tableau 3 : Les différents types d'uvéïtes et leurs symptômes selon les structures atteintes	30
Tableau 4 : Critères de classification du RP selon <i>Moll et Wright</i> .....	34
Tableau 5: Critères de Bennett .....	35
Tableau 6: Critères CASPAR.....	35
Tableau 7: Diagnostic différentiel du RP .....	38
Tableau 8 : Molécules ayant l'AMM en France dans le traitement de fond du RP (en rouge les molécules non remboursées) .....	49
Tableau 9 : Dénomination des traitements de fond des rhumatismes inflammatoires.....	50
Tableau 10 : Tableau récapitulatif des différentes catégories AcM dans le RP.....	60
Tableau 11 : Nomenclature des cibles des AcM utilisés (dans le RP en bleu) .....	61
Tableau 12: Résumé des paramètres pharmacocinétique et de la posologie des anti-TNF $\alpha$	64
Tableau 13: Synthèse des anti-IL17 disponibles dans le RP .....	69
Tableau 14 : Synthèse des anti-IL12/IL23 ayant l'indication dans le RP .....	71
Tableau 15 : Schéma d'initiation de traitement par OTEZLA® .....	78
Tableau 16: principaux AINS utilisés dans le traitement de l'arthrite juvénile .....	85
Tableau 17 : Dose de tofacitinib à administrer chez les patients de 2 ans et plus atteints de RP juvénile .....	86
Tableau 18 : Classification des différents AINS par voie orale disponibles en France et utilisés en rhumatologie.....	89
Tableau 19 : Caractéristiques spécifiques aux médicaments biologiques similaires (biosimilaires) .....	93
Tableau 20 : Comparaison entre un médicament générique et un médicament biosimilaire	94
Tableau 21 : Modalités de conservation des biomédicaments sous forme injectable .....	96
Tableau 22 : Liste des risques importants et des informations manquantes .....	101
Tableau 23 : Exemple de quelques associations de patients pouvant être utiles pour les patients souffrant de rhumatisme psoriasique .....	105
Tableau 24: Tableau d'administration des vaccins inactivés et des vaccins vivants chez les patients traités par immunosuppression .....	107

## Liste des abréviations

Abréviation	Libellé
ADN	Acide désoxyribonucléique
AINS	Anti inflammatoire non stéroïdiens
AINS	Anti inflammatoire non stéroïdien
ALAT	Alanine amino transférase
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMPc	Adénosine monophosphate cyclique
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
Anti-CCP	Antipeptides cycliques citrullinés
ASAT	Aspartate aminotransférase
ASDAS	Ankylosing spondylitis disease activity score
AVC	Accident vasculo-cérébrale
BASDAI	Bath ankylosing spondylitis disease activity index
BCG	Vaccin bilié de Calmette et Guérin
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CD4, CD3	Cluster de différenciation 4, 3
CMH I	Complexe majeur d'histocompatibilité 1
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 (protéine 4 cytotoxique associée aux lymphocytes T)
DASRI	Déchets d'activités de soins à risques infectieux
DCI	Dénomination commune internationale
DLQI	Dermatology life quality index
ECBU	Examen cyto bactériologique des urines
ECG	Électrocardiogramme

EMA	Agence européenne des médicaments
EULAR	European alliance of associations for rheumatology
EVA	Échelle visuelle analogique
FJ	Fièvre jaune
FR	Facteur rhumatoïde
GRAPPA	Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis
HDLc	Hight density lipoprotein cholesterol
HLA	Human leukocyte antigen
HMPC	Committee on herbal medicinal products
HTA	Hypertension artérielle
IFN gamma	Interferon gamma
Ig	Immunoglobuline
IL-23	Interleukine 23
IMC	Indice de masse corporelle
INR	International normalizing ratio
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LDL	Low density lipoprotein
LEF	Léflunomide
MICI	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
MTX	Méthotrexate
NFKB	Nuclear factor-kappa B
NK	Natural killer
NYHA	Ney York heart association
OMS	Organisation mondiale de la santé
ORL	Otorhinolaryngologie

PAMPS	Pathogen associated molecular patterns
PASI	Pathogen associated molecular patterns
PR	Polyarthrite rhumatoïde
RANKL	Receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand
RCH	Rectocolite hémorragique
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
ROR	Rougeole oreillons rubéole
RP	Rhumatisme psoriasique
RQTH	Reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé
SFR	Société française de rhumatologie
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
SpA	Spondylarthrite ankylosante
Th17	Lymphocyte T helper 17
TNF	Tumor necrosis factor
TNFAIP3	TNF Alpha Induced Protein 3
TNFR	Tumor necrosis factor receptor (récepteur du TNF)
TNIP1	TNFAIP3 Interacting Protein 1
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VZV	Virus du zona et de la varicelle

## Introduction

---

Le rhumatisme psoriasique (RP) est une maladie inflammatoire des articulations associée dans la grande majorité des cas au psoriasis cutané. La clinique du RP est particulièrement hétérogène ce qui peut rendre difficile son diagnostic.

Volontairement, cette thèse n'approfondit pas le psoriasis cutané car il s'agit d'un travail ciblant le rhumatisme psoriasique, entité différente du psoriasis.

Il s'agit d'une pathologie décrite récemment, puisque c'est en 1973 que la première description clinique du rhumatisme psoriasique est publiée. Néanmoins, le terme d'arthrite psoriasique a été créé par Bazin en 1860 mais c'est Bourdillon qui fut le premier à examiner en détail la maladie en 1888. Wright décrit le RP comme une entité nosologique spécifique (1).

Le RP est une maladie chronique c'est-à-dire une pathologie incurable qui peut être accompagnée de comorbidité nécessitant une prise en charge. Ainsi, le pharmacien d'officine se révèle être un acteur primordial dans un premier temps par l'acte de dispensation du traitement médicamenteux mais également, grâce aux conseils adaptés qui permettront au patient de mieux appréhender son quotidien avec son traitement et sa maladie. Ceci implique une relation de confiance entre le professionnel de santé et le patient.

Dans le cadre de cette thèse d'exercice, nous nous intéresserons dans un premier temps à la maladie du rhumatisme psoriasique dans son ensemble. Puis, nous orienterons ce travail sur les traitements disponibles dans cette pathologie et les nouveaux traitements. Enfin, nous aborderons la place du pharmacien d'officine dans la prise en charge globale de cette pathologie.

# I. La maladie Rhumatisme psoriasique

---

## I.1. Généralités sur la maladie rhumatisme psoriasique

### I.1.1. Définition

Le rhumatisme psoriasique (RP) est un rhumatisme inflammatoire chronique (RIC) appartenant au groupe des spondyloarthrites ou spondylarthropathies qui regroupe les maladies inflammatoires des articulations provoquant des douleurs de la colonne vertébrale associées à d'autres symptômes. On y retrouve par exemple la spondylarthrite ankylosante, les arthrites réactionnelles et les arthrites associées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) (2).

Le RP se caractérise par des douleurs inflammatoires (gonflements, réveils nocturnes, dérouillage matinal) et par l'aggravation des symptômes au repos évoluant par poussées entrecoupées de périodes de rémission. Il s'agit d'une réaction du système immunitaire contre les articulations et les ligaments pouvant être associée à l'atteinte de la peau ou des ongles qui sont caractéristiques du psoriasis (3).

Différentes formes de RP peuvent survenir simultanément ou successivement, la forme axiale, la forme articulaire périphérique et la forme touchant les coudes et les talons.

### I.1.2. Épidémiologie

L'épidémiologie du rhumatisme psoriasique est difficile à interpréter en raison principalement de sa grande hétérogénéité ainsi que du sous diagnostic et des variabilités quant aux critères de classification. En effet, une méta analyse montre que la prévalence de RP non diagnostiqué serait de 15,5% (4).

Néanmoins, on estime que la prévalence du RP, c'est-à-dire le nombre de personnes atteintes de RP au sein de la population à un moment donné est comprise entre 0,05-0,3% de la population (5).

Le RP est diagnostiqué chez 6 personnes sur 100 000 par an en France, avec un pic d'incidence entre 30 et 55 ans. Il n'y a pas de prédominance de sexe : le sex-ratio est de 1 (5). Parmi les patients souffrant de RP, 33 à 50% ont au moins un parent au premier degré qui souffre également de psoriasis ou de rhumatisme psoriasique (6).

Le RP concerne 6 à 8 % des rhumatismes inflammatoires de l'enfant. Contrairement à l'adulte, on estime que la moitié des enfants ne présentent pas de forme cutanée lors des premiers signes articulaires (5).

Le psoriasis est une maladie dermatologique connue et fréquente. En effet, dans la population occidentale, sa prévalence est de 2 à 4% de la population générale. Parmi eux, 20 à 30% développeront un RP et dans la majorité des cas (80%), l'atteinte cutanée précède l'atteinte articulaire avec un délai moyen estimé à 10 ans.

### **I.1.3. Facteurs déclenchants**

Les causes exactes de la maladie restent inconnues mais différents facteurs suggèrent l'apparition d'un RP. Il s'agit en effet d'un modèle multifactoriel reposant sur la combinaison d'une susceptibilité génétique associée à des facteurs déclenchants environnementaux, activant alors le système immunitaire inné et adaptatif.

Ces facteurs favorisants sont de types génétiques, environnementaux ou encore immunologiques.

#### **I.1.3.1. Facteurs génétiques**

Le caractère héréditaire du RP est démontré. En effet, environ 40 % des patients RP ont au moins un membre de leur famille atteint de la maladie (arthrite ou psoriasis) (7). Le risque pour un enfant de souffrir de la maladie est de 5 à 10 % lorsqu'au moins un des parents est atteint (8).

Les études familiales montrent une possible prédisposition associée aux antigènes HLA (Human Leukocyte Antigen). Les associations génétiques du RP et du psoriasis vulgaire sont différentes (certains gènes associés au RP ne le sont pas avec le psoriasis). L'association à l'HLA B27 est moins fréquente que dans les autres spondylarthropathies mais sa présence est corrélée à une atteinte axiale de la maladie (enthésite, dactylarthrite et sacroiliite symétrique). HLA B38 et HLA B39 seraient à l'origine d'une atteinte périphérique de la maladie. Les porteurs de l'haplotype HLA-Cw\*0602 présentent une atteinte cutanée plus prononcée, un début tardif de l'arthrite et une légère évolution des articulations (9).

Plusieurs variants sont identifiés comme étant associés à la maladie :

- Des variations dans la séquence du gène du récepteur IL-23 (qui est un modulateur de la différenciation des lymphocytes Th17)
- Des variations sur TNIP1 et TNFAIP3, gènes régulant NFKB (10),(11).

#### **I.1.3.2. Facteurs environnementaux**

L'activation chronique du système immunitaire suit généralement un déclencheur pouvant être des micro-organismes pathogènes ou un stress répété. En effet, les lésions psoriasiques peuvent faire suite aux blessures et aux infections (streptocoque, VIH). Mais attention, le psoriasis n'est pas une maladie infectieuse.

Un élément essentiel dans le développement du RP : l'enthésite. Les enthèses sont les sites d'insertion des tendons, des ligaments et des capsules au niveau de l'os. Dans les spondylarthropathies, l'inflammation des enthèses, ou enthésites, est un phénomène central et permet de suspecter l'impact de la biomécanique et de ses contraintes. Ce concept est reconnu comme un effet Koebner profond lié au traumatisme mécanique (connu depuis longtemps au niveau de la peau à la suite d'un stress local).

Chez les patients atteints de psoriasis cutanée, l'obésité est un facteur de risque d'une atteinte articulaire. D'autres facteurs déclenchant du RP comprennent les troubles endocriniens, certains médicaments (lithium, antipaludéens, quinidine, bêtabloquants), l'alcool et le tabagisme (12).

Des études suggèrent le rôle des hormones dans le processus inflammatoire du RP et du psoriasis. Certaines études montrent que le RP est amélioré durant la grossesse pour une femme ayant une atteinte articulaire et qu'il débute généralement après la ménopause. Ainsi, les femmes seraient moins susceptibles de développer un RP si elles ont une grossesse dans les deux ans suivant l'apparition du psoriasis. C'est pour cette raison que sont émises des hypothèses en ce qui concerne les niveaux d'œstrogènes comme facteurs protecteurs du développement du RP. Néanmoins, ces simples observations épidémiologiques sont insuffisantes et des recherches approfondies sont nécessaires pour comprendre cette interaction hormones/voies de l'inflammation dans l'étiologie et l'évolution du RP et du psoriasis (13).

### **I.1.3.3. Facteurs cellulaires**

Les cellules T (CD3+, CD4...) au niveau des enthèses sont influencées par un certain nombre de facteurs de l'immunité innée par le biais de facteurs déclenchants pathogènes (produisant les PAMPS), des facteurs génétiques, environnementaux mais également des facteurs biomécaniques.

Deux grands axes d'activation du système immunitaire sont impliqués : la réponse Th1 et Th17 après présentation de l'antigène, via le CMH I, par les cellules dendritiques. L'axe Th1 stimule la production de cytokines TNF, IFN gamma. L'axe Th17 contrôlé par IL-23, stimule la production de cytokines pro-inflammatoires : IL17-A et IL-17-F entre autres.

Pour aller vers une médecine personnalisée, les mécanismes de ces axes doivent être explorés de manière plus poussée.

L'IL-23, sécrétée de manière importante par les cellules T, détient un rôle central dans la physiopathologie de la maladie. En effet, il s'agit d'une cytokine qui comporte deux sous-unités (la P19 et P40) et qui module la différenciation des lymphocytes Th17. C'est la polarisation de cette dernière qui joue un rôle dans le processus inflammatoire et dans la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires : IL-17 (IL-17A et IL-17F), IL-21, IL-22. L'IL-17A est la cytokine la plus importante dans le développement des maladies auto-immunes (dont fait partie le RP).

Ces recherches ont abouti à différentes théories en ce qui concerne l'initiation de la réponse inflammatoire sur différents sites (figure 1).

Au niveau de la peau, les kératinocytes stressés vont libérer l'ADN qui se lie au peptide antibactérien (LL-37), ce qui va stimuler les cellules dendritiques plasmocytoïdes qui libèrent l'interféron alpha. Puis, vient l'activation des cellules dendritiques cutanées qui migrent alors dans les ganglions lymphatiques drainants. Enfin, il y a différenciation des cellules Th1 et Th17 qui migrent vers le derme et libèrent alors les IL-12, IL-17, IL-22 et le TNF-alpha favorisant ainsi la prolifération des kératinocytes.

Au niveau des intestins, l'inflammation de l'iléo côlon, due à une dysbiose microbienne, entraîne la sécrétion d'IL-23 et la différenciation des lymphocytes Th17.

Au niveau des enthèses, à la suite du stress biomécanique au niveau des insertions des tendons, est observée une libération d'IL-23 et une différenciation de Th17 avec production IL-22 et de TNF-alpha. Ce phénomène entraîne une inflammation, une érosion osseuse et une ostéoformation anormale.



Les cellules mésenchymateuses se différencient en ostéoblastes à la suite d'une stimulation par l'IL-22 et d'autres cytokines entraînant alors la formation d'enthésophytes (au niveau des enthèses périphériques et articulaires) ou de syndesmophytes (au niveau de la colonne vertébrale).

Au niveau des articulations, les cellules dendritiques, les Th-17 et les précurseurs ostéoclastiques (OCP) atteignent l'articulation par la circulation sanguine ou via les enthèses adjacentes. L'augmentation de l'expression de RANKL par les synoviocytes accompagnée de l'augmentation de la synthèse du TNF-alpha et de l'IL-17 ainsi que de l'expression de RANKL par les cellules infiltrantes, traduisent le phénomène de différenciation des OCP en ostéoclastes mais expliquent également les phénomènes d'ostéolyse et de synovite (14).

Il existe plusieurs traitements ciblés sur des cytokines qui permettent d'évaluer l'importance et la spécificité de ces cytokines dans le processus inflammatoire (10).

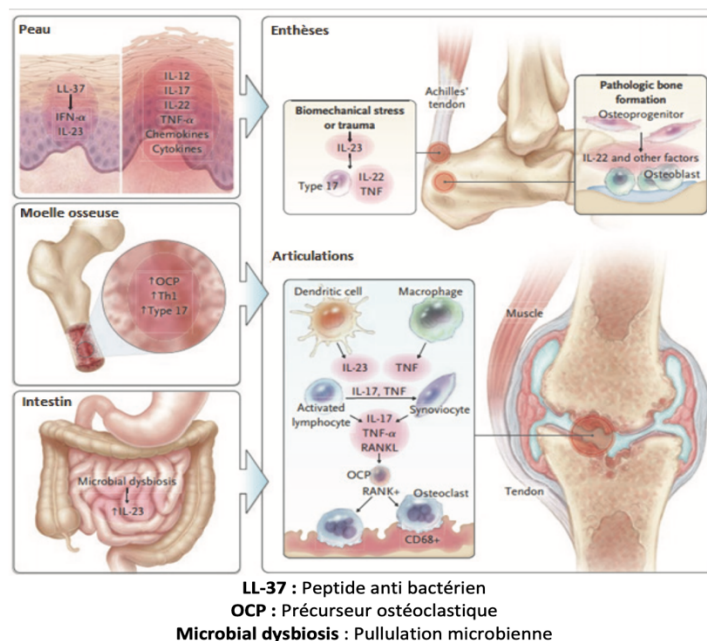


Figure 1: Physiopathologie du RP  
 Source : (15)

## I.2. Manifestations cliniques

Le psoriasis cutané atteint 2 à 3 % de la population et le RP survient chez 20 à 30 % de ces patients (souvent après l'atteinte cutanée). Cette hétérogénéité fait qu'une prise en charge multidisciplinaire est souvent nécessaire pour le diagnostic mais également pour le suivi des patients (5).

## I.2.1. Le psoriasis

### I.2.1.1. Différentes formes de psoriasis (16)

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique de la peau caractérisée par une lésion érythémato-squameuse bien limitée, aux bords nets, de dimension et de nombre variables. Il s'agit du psoriasis vulgaire ou **psoriasis en plaques**, la forme la plus fréquente de psoriasis qui correspond à 80% des atteintes cutanées chez le RP (17). Cette maladie évolue par poussées d'intensité et de durées variables entrecoupées de périodes de rémission. Dans 20% des cas, les patients présentent des formes modérées à sévères (plaques très étendues sur le corps, association à l'atteinte articulaire) (18).

Les localisations habituelles sont les zones exposées aux frottements/extensions comme les coudes, les avant-bras, les genoux, les jambes, la région lombo-sacrée mais également le cuir-chevelu et les ongles sont fréquemment touchés.

Il existe d'autres formes de psoriasis que le psoriasis en plaques, qui se distinguent par leurs caractéristiques cliniques et leurs localisations.

Parmi elles, les plus classiques sont décrites ci-dessous.

- **Le psoriasis en goutte (figure 2)**

Il apparaît le plus souvent chez les enfants et les jeunes adultes après une infection bactérienne. Il se présente sous la forme de nombreuses plaques qui ne mesurent que quelques millimètres de diamètre. Les plaques sont punctiformes et nettes. Ce type de psoriasis touche principalement le tronc et épargne le visage et le cuir chevelu.



Figure 2: Psoriasis en goutte

Source : photo de la Société Française de Dermatologie (16)

- **Le psoriasis du cuir chevelu (figure 3)**

Il s'agit d'une forme très fréquente de psoriasis puisqu'il concerne 50% à 80 % de psoriasis en plaques de l'adulte. Les plaques peuvent être isolées ou couvrir tout le cuir chevelu. Les plaques possèdent les caractéristiques typiques du psoriasis en plaques : lésions érythémato-

squameuses, bien délimitées, recouvertes de squames. Cette forme est particulièrement sujette aux répercussions négatives de la maladie sur la qualité de vie. Les zones les plus touchées sont : la nuque, le front et au-dessus des oreilles.



Figure 3 : Psoriasis du cuir chevelu (nuque, front et derrière oreille)

Source : photos de la Société Française de Dermatologie et du site des Campus numérique (19)

- **Le psoriasis unguéal (figure 4)**

Il s'agit du psoriasis de l'ongle qui touche fréquemment les patients souffrant de psoriasis en plaques (10% à 50%). Les ongles des mains sont plus souvent atteints que ceux des pieds. Les manifestations cliniques diffèrent selon les personnes : des déformations punctiformes (dites en « dé à coudre »), une hyperkératose sous-unguéal (épaississement de l'ongle), une onycholyse avec décollement distal (séparation de l'ongle de la pulpe unguéale), une coloration cuivrée de la zone proximale, des leuconychies (décoloration de l'ongle et apparition de bandes blanchâtres) ou encore une perte de transparence de l'ongle.



Figure 4 : Psoriasis unguéal

Source : photo de la Société Française de Dermatologie

Plus rarement, le psoriasis peut toucher d'autres zones comme les plis (plis inter-fessier, plis inguinaux, creux axillaires, plis sous-mammaire voir même l'ombilic) nous parlons de **psoriasis inversé**. Il peut également toucher les muqueuses (bouche, muqueuses génitales) dans le **psoriasis des muqueuses**. Autres formes rarement rencontrées : le **psoriasis palmo-plantaire** et le **psoriasis du visage**.

Enfin, il existe des formes graves de la maladie :

- **Le psoriasis érythrodermique**

Cette forme grave mais rare, correspond à une forme généralisée touchant plus de 90% de la surface cutanée. La mise à nu de la peau peut être à l'origine de surinfections. De plus, elle peut s'accompagner également d'un dérèglement de la thermorégulation et d'anomalies hydro-électrolytiques nécessitant une prise en charge rapide par hospitalisation.

- **Le psoriasis pustuleux**

Dans cette forme de psoriasis, des pustules jaunâtres apparaissent de façon généralisée ou localisée aux mains et aux pieds à l'origine d'un handicap fonctionnel.

### I.2.1.2. Diagnostiquer un psoriasis

Le psoriasis en plaque est diagnostiqué sur les critères cliniques décrits précédemment. La sévérité s'évalue en fonction de l'importance des lésions (par le score PASI) mais prend également en compte le retentissement de la pathologie sur la qualité de vie (il s'agit du score DLQI).

Le score PASI signifie Psoriasis Area and Severity Index (Annexe 1). Il a pour but d'évaluer la sévérité clinique de la maladie en tenant compte de l'inflammation, de l'importance des squames, de l'épaisseur des lésions. Ce résultat est pondéré par la surface atteinte (en pourcentage de la surface totale du corps). On considère que la surface d'une main correspond à 1% de la surface totale du corps. Le score varie de 0 à 72 : plus le résultat est élevé, plus l'atteinte est considérée comme cliniquement sévère.

La notion de surface de peau atteinte permet de donner un indice quant à la sévérité de la maladie cutanée. Exprimée en pourcentage, elle se divise en trois degrés de sévérité : léger, modéré, sévère (tableau 1) (20).

Tableau 1 : Degré de sévérité du psoriasis cutanée en fonction de la surface corporelle atteinte

	DEGRES DE SEVERITE		
	Léger	Modéré	Sévère
SURFACE CORPORELLE ATTEINTE	Moins de 3% de la surface corporelle	De 3 à 10% de la surface corporelle	Plus de 10% de la surface corporelle

Le psoriasis est une maladie dermatologique pouvant affecter profondément la qualité de vie du patient du fait de son impact esthétique. Pour évaluer la qualité du patient, les professionnels de santé utilisent une échelle : le score DLQI pour *Dermatology Life Quality Index* (Annexe 1). Il repose sur 10 questions abordant l'impact esthétique, l'impact sur sa vie

professionnelle, sur sa vie sociale, sur ses loisirs et l'impact sur sa vie sexuelle le tout au cours des 7 derniers jours. Le score varie de 0 à 30 et plus il est élevé, plus l'atteinte sur la qualité de vie du patient est considérée comme sévère. C'est au médecin de juger en fonction des résultats si le psoriasis est dit sévère ou non. En général, un psoriasis est sévère dès que l'un des scores est supérieur à 10 (21).

L'hypothèse selon laquelle l'atteinte cutanée et la maladie articulaire seraient les manifestations cliniques d'une seule et même maladie est remise en question car il y aurait des différences notamment sur le plan génétique (place plus importante de cette prédisposition génétique dans le RP) des facteurs environnementaux et immunitaires (prédominance dans le psoriasis) mais également dans la réponse aux traitements (17).

Le traitement du psoriasis cutané peut être multiple et dépend de plusieurs facteurs : la localisation et l'étendue des lésions, l'impact sur la qualité de vie du patient, l'efficacité du traitement, l'observance du patient et l'apparition d'effets indésirables. Dans tous les cas, quel que soit le traitement, le psoriasis ne sera jamais définitivement guéri. L'objectif étant d'améliorer la qualité de peau du patient afin d'améliorer sa qualité de vie.

En cas de psoriasis en plaque peu étendu chez un patient demandeur ou en cas d'un psoriasis modéré avec un faible retentissement sur la qualité de vie : le traitement est local. Le traitement de référence consiste en l'association de dermocorticoïdes (d'activité modérée à très forte) avec des analogues de la vitamine D. Nous pouvons citer par exemple DAIVOBET® pommade ou ENSTILAR® mousse qui sont des associations de bétaméthasone et de calcipotriol. En complément, des kératolytiques peuvent être ajoutés en cas de lésions kératosiques (acide salicylique et urée) ou des émoullients en cas de sécheresse (glycérol/vaseline/paraffine liquide).

En cas de psoriasis en plaque modéré à fort retentissement sur la qualité de vie du patient, ou en cas de psoriasis sévère, un traitement par voie générale devra être envisagé. Il s'agit de la photothérapie, de rétinoïdes par voie orale comme l'acitrétine (SORIATANE®), du méthotrexate ou de la ciclosporine dans un premier temps. En cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indications, un traitement par apremilast ou par biothérapie sera envisagé.

### **I.2.1.3. Le psoriasis du RP**

Jusqu'à 30% des patients atteints de psoriasis sont concernés par le RP. Cette atteinte cutanée précède les lésions articulaires dans 80% des cas. C'est pourquoi le dermatologue est un acteur indispensable dans le diagnostic du RP afin d'identifier les personnes à risque de manière la plus précoce possible (17).

Récemment, des études ont montré que le traumatisme physique chez le patient psoriasique (phénomène de Koebner profond) et des facteurs de stress aigus de la vie seraient associés à l'apparition du RP. Certaines localisations de l'atteinte cutanée sont considérées comme à risque de développer un RP : il s'agit des lésions du cuir chevelu, la dystrophie des ongles, les lésions interglutéales/périanales. Le risque de RP augmenterait chez les sujets avec minimum 3 sites d'atteinte cutanée de psoriasis (13).

Le psoriasis unguéal (figure 4) est corrélé à l'atteinte des articulations interphalangiennes distales du patient RP. Des études suggèrent également l'association entre le psoriasis unguéal et l'atteinte des enthèses digitales (17).

## I.2.2. Le rhumatisme psoriasique

### I.2.2.1. Atteinte articulaire

Le RP est une maladie très hétérogène et évoluant par poussées. Grâce aux critères de classification de *Moll and Wright*, cinq différents phénotypes d'atteinte articulaire ont pu être identifiés : l'atteinte mono/oligoarticulaire, polyarticulaire, distale, axiale et l'arthrite mutilans (22).

#### I.2.2.1.1. Localisation périphérique

Dans l'atteinte **mono et oligoarticulaire** (15-40%), quatre articulations (ou moins) sont touchées, de manière asymétrique. Ce sont soit les grosses articulations, soit les orteils/doigts (avec atteinte privilégiée des articulations interphalangiennes proximales et/ou distales) qui sont touchés. L'aspect en « saucisse » est très évocateur et correspond à la dactylite. Elle associe une arthrite de l'articulation interphalangienne distale (IPD), une arthrite de l'articulation interphalangienne proximale et une ténosynovite des fléchisseurs (23).

L'atteinte **polyarticulaire** (30-50%) (15) peut être symétrique ou asymétrique. Elle touche au minimum cinq articulations, souvent des mains d'où une ressemblance avec la polyarthrite rhumatoïde (PR). Cependant, elle est le plus souvent asymétrique et implique les articulations IPD contrairement à la PR. Il existe parfois une atteinte globale dite « tripolaire » d'un ou plusieurs doigts, correspondant à l'atteinte des articulations métacarpophalangiennes, interphalangiennes proximales et distales.

La maladie RP est séronégative c'est-à-dire qu'au niveau biologique il y a absence de FR (facteur rhumatoïde) et ACPA négatif (anticorps anti-protéines citrullinés). Ce critère permet de faire la différence avec le PR par exemple (23).

L'atteinte distale touche les IPD des mains et/ou des pieds et est souvent associée à un autre sous-type. Elle concerne 10 à 15 % des patients, est asymétrique et très inflammatoire. Elle est également souvent corrélée à un psoriasis unguéal (23).

#### I.2.2.1.2. Localisation axiale

L'atteinte axiale concerne environ 20% des patients (23) avec spondylite et/ou sacroïlite.

Les symptômes de cette atteinte sont caractérisés par des douleurs dorsales et/ou cervicales inflammatoires. Il s'agit d'une douleur avec une modalité d'amélioration par l'activité mais d'aggravation par le repos, une raideur matinale durant 30 minutes et une mobilité diminuée (qui diminue significativement en l'absence de traitement). C'est pourquoi l'identification de la pathologie et un traitement précoce sont essentiels. Cependant, 20 % des patients ne présentent aucun symptôme de cette atteinte axiale ; ils sont généralement diagnostiqués parce qu'ils présentent d'autres symptômes liés au RP comme une dactylite ou une enthésite. En effet, l'atteinte axiale est associée à une atteinte périphérique dans la moitié des cas.

La sacroïlite, c'est-à-dire l'inflammation des articulations sacro-iliaque, est présente chez 25 à 50 % des patients atteints de RP axial. Elle est dans la majorité des cas asymétrique (73 %). La douleur perdure en général plus de 20 minutes et a la particularité d'être plus intense durant la seconde moitié de la nuit (24).



### I.2.2.1.3. Arthrites mutilans

Le 5<sup>ème</sup> phénotype est l'arthrite mutilans (figure 5). Il s'agit d'une arthrite érosive déformante des articulations digitales, due à l'ostéolyse des phalanges, donnant un aspect caractéristique de mains en « lorgnette » (aspect rétracté du doigt ou de l'orteil reprenant sa taille habituelle si on l'étire). Elle correspond à une atteinte rare mais grave.

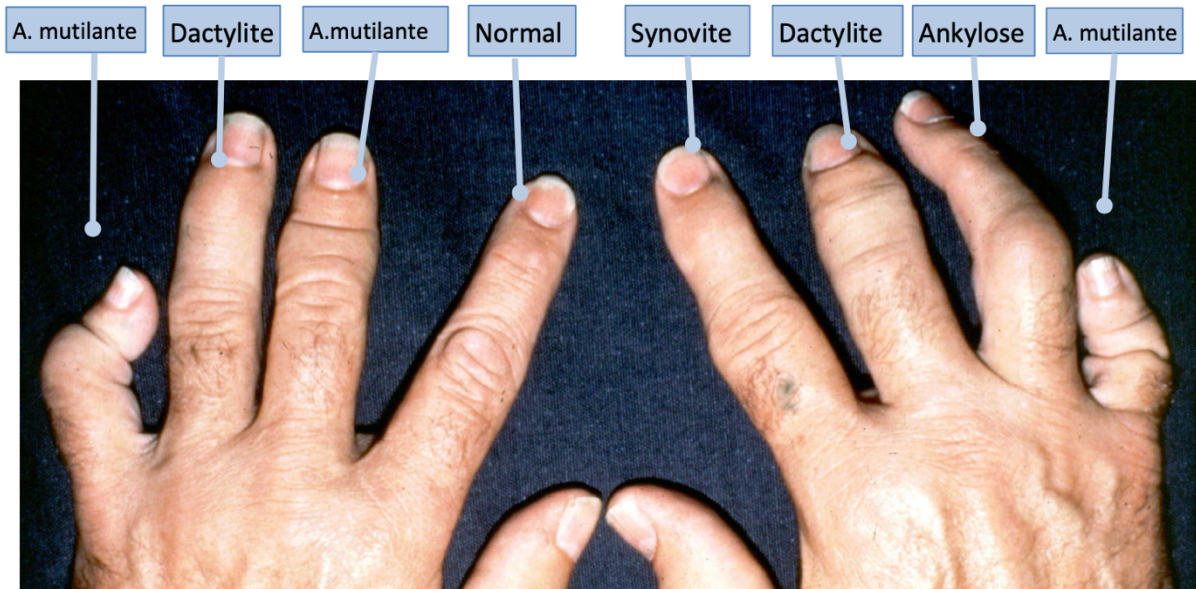


Figure 5 : Photographie des différentes atteintes possible au niveau des doigts de la maladie RP  
Source : (25)

### I.2.2.2. L'atteinte des enthèses

L'enthésite, inflammation des enthèses, touche 30-50% du RP. La zone la plus souvent touchée est celle du talon. L'inflammation concerne l'attache du tendon d'Achille sur l'os du talon responsable d'une douleur appelée talalgie. La douleur est soit postérieure au niveau du talon ou la talalgie peut être au niveau plantaire inférieur, sous le calcanéum au niveau de la zone d'appui du talon (figure 6).

L'atteinte des enthèses peut toucher d'autres zones comme le fascia plantaire, la patella, les crêtes iliaques et l'épicondyle.

On observe une ostéolyse et une formation osseuse pathologique très rapidement (22).

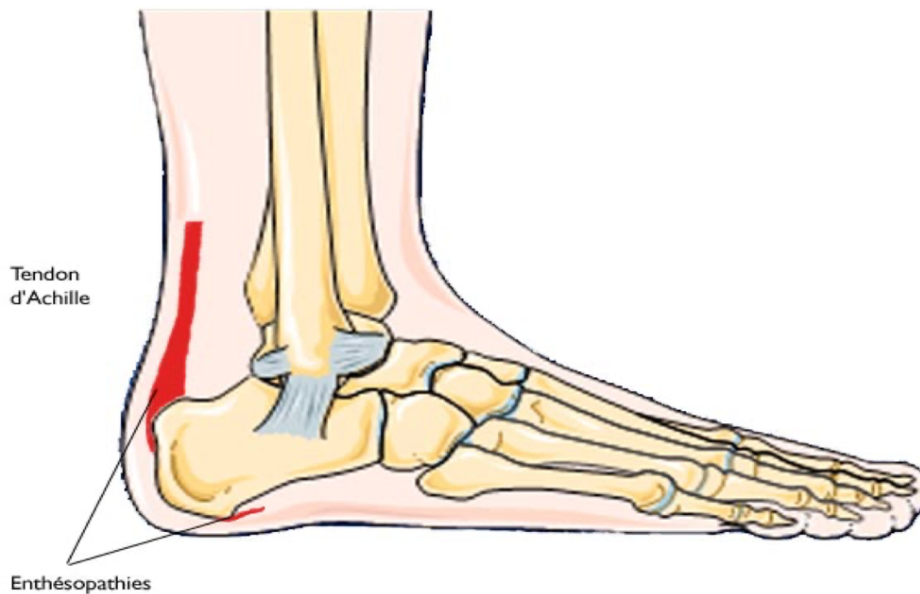


Figure 6 : Schéma de l'enthésite au niveau du talon à l'origine de talalgie

Source : (26)

### I.2.2.3. Un symptôme évocateur : la dactylite

Elle concerne 40-50% des RP (22). Il s'agit d'une inflammation et d'un gonflement des doigts et des orteils dits « en saucisse » plus particulièrement le 3ème et le 4ème. Elle témoigne le plus souvent d'une forme plus importante et sévère de la maladie (figure 5).

### I.2.2.4. Les atteintes extra-articulaires

*Peluso et al* ont constaté que près de la moitié des patients atteints de psoriasis présentaient au moins une manifestation extra-musculo-squelettique, principalement oculaire et gastro-intestinale (16,02 % et 16,28 % respectivement) (27) (tableau 2). Ce sont des manifestations communes aux spondylarthropathies.

Nous pouvons citer par exemple l'uvéite ou l'entérocolopathie inflammatoire.

**L'uvéite** est la manifestation oculaire la plus fréquente dans le cas d'un RP. Elle concerne 6-7% des personnes atteintes de RP et peut atteindre jusqu'à 33% lorsque les personnes souffrent de l'atteinte axiale de la maladie (24). Elle correspond à une inflammation de l'œil, plus précisément de la zone appelée uvée qui se compose de l'iris, du corps ciliaire et de la choroïde. Chacune de ces structures peut entraîner un type d'uvéite : l'uvéite antérieure la plus rencontrée en cas de RP, l'uvéite intermédiaire et l'uvéite postérieure. L'atteinte de l'ensemble de l'uvée est appelée panuvéite (figure 7) (tableau 3) (28).

**L'entérocolopathie inflammatoire** regroupe les maladies inflammatoires touchant le côlon et l'intestin grêle : rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn. Il semblerait que contrairement aux personnes atteintes de psoriasis seul, les patients atteints de RP présentent un risque plus élevé de MICI mais cette comorbidité reste peu étudiée. L'association de ces pathologies est basée sur le fait qu'elles partagent des voies pathogéniques (les réponses TH1 et Th17). L'hypothèse est la suivante : le microbiote intestinal serait un facteur déclenchant du processus conduisant à l'inflammation intestinale, cutanée et articulaire chez



les individus génétiquement sensibles. En effet, le psoriasis et les MICI ont des paramètres génétiques communs. Par exemple, le gène SLC22A5, impliqué dans l'absorption intestinale, est un gène de susceptibilité aux deux maladies. L'IL12B et IL23R sont également communs entre maladie psoriasique et la maladie de Crohn (33).

Tableau 2 : Résumé des manifestations extra-articulaires dans le RP et autre spondylarthropathies

Source : (27)

Summary of extra-musculoskeletal manifestations of PsA and other SpA.

Extra-articular site	Clinical manifestation
Skin	Psoriasis, Nail disease, pyoderma gangrenosum, erythema nodosum
Eyes	Uveitis, conjunctivitis
Gastrointestinal	Inflammatory bowel diseases (Ulcerative colitis, Crohn's disease)
Cardiovascular	Aortic insufficiency, accelerated atherosclerosis, conduction blocks
Urogenital	Urethritis, prostatitis, balanitis, vaginitis and IgA nephropathy, amyloidosis

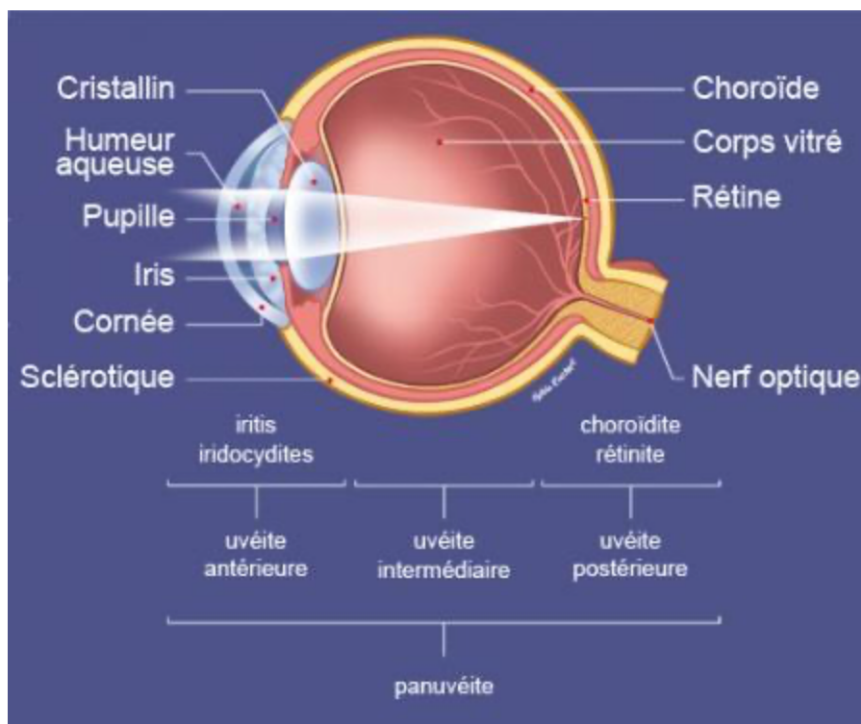


Figure 7 : Schéma de l'œil représentant les structures impliquées dans l'uvéite

Source : (29)

Tableau 3 : Les différents types d'uvéïtes et leurs symptômes selon les structures atteintes

		Types d'uvéïtes	Structures atteintes	Symptômes
P A N U V E I T E	}	L'uvéïte antérieure	Structures situées en avant de l'œil : iris	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Œil rouge,</li> <li>- Dououreux,</li> <li>- Baisse de la vision</li> </ul>
		L'uvéïte intermédiaire	Structures intermédiaires : corps vitré	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Indolore,</li> <li>- Baisse de l'acuité visuelle</li> <li>- Perception de petites taches noires</li> </ul>
		L'uvéïte postérieure	Structures situées en arrière de l'œil : choroïde, rétine	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Baisse de l'acuité visuelle</li> <li>- Vision floue</li> <li>- Perception de taches plus ou moins mobiles dans le champ visuel</li> </ul>

#### I.2.2.5. Autres tableaux cliniques pathognomoniques (23)

L'**onycho-pachydermo-périostite** correspond à une manifestation pathognomonique, c'est-à-dire spécifique de la maladie, associant un psoriasis unguéal, un épaissement des parties molles douloureux (photographie de la figure 8) et une ostéopériostite (visible sur la radiographie figure 8). On la retrouve le plus souvent sur l'hallux mais elle peut atteindre les autres orteils.



Figure 8 : Photographie (gauche) et radiographie (droite) d'une onycho-pachydermo-périostite

Source : (30)

**Orteil de Bauer** est une manifestation associant sur le même doigt ou orteil une atteinte unguéal, un périonyxis et l'atteinte de l'articulation IPD (figure 9).



Figure 9 : Photographie d'un orteil de Bauer au niveau du second orteil

Source : (30)

### **I.3. Les comorbidités associées**

Comparativement à la population générale, les patients atteints de RP sont associés à une incidence plus élevée de comorbidités cardiovasculaires (CV), de maladies auto-immunes et d'autres comorbidités liées au RP et à un taux plus important d'hospitalisations toutes causes confondues et liées au CV (31).

La prise en charge du RP est donc complexe du fait des manifestations articulaires hétérogènes, cutanées, mais également des comorbidités fréquentes associées et devant être identifiées et prises en charge.

#### **I.3.1. Cardiométaboliques**

##### **I.3.1.1. Risque cardiovasculaire**

Le risque cardiovasculaire est bien démontré chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique avec le risque d'infarctus de myocarde, d'AVC, d'HTA, de dyslipidémie, de syndrome métabolique augmenté. En effet, d'après des études réalisées, le risque de maladies cardiovasculaires est significativement augmenté de 43% chez les patients avec RP par rapport à la population générale (32).

Souvent, les facteurs de risques cardiovasculaires modifiables (HTA, dyslipidémie, obésité, tabagisme, diabète) et non modifiables (âge, sexe masculin et hérédité) sont retrouvés chez les patients ayant un rhumatisme psoriasique. Or, ils n'expliquent pas à eux seuls ce risque. Le processus inflammatoire et certains traitements utilisés (les AINS, corticoïdes) jouent un rôle non négligeable. L'hypothèse concernant le mécanisme d'action de ce risque est le suivant : le RP est une affection inflammatoire chronique, or l'inflammation déclenche et accélère la progression d'athérosclérose, principale cause de maladie cardiovasculaire (33) (figure 10).

### I.3.1.2. Risque de syndrome métabolique

Le syndrome métabolique associe au moins deux critères parmi les quatre suivants à une obésité abdominale : hypertriglycéridémie, diminution du HDLc, HTA, hyperglycémie ou diabète de type 2 (DT2) diagnostiqué.

L'obésité est un facteur de risque pour le psoriasis et le RP. L'obésité abdominale est associée au développement des comorbidités métaboliques telles que le DT2, l'HTA, la dyslipidémie et la stéatose hépatique non alcoolique (34). En effet, l'obésité modifie le profil des cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$  et IL-6) ainsi que les adipocytes. C'est pourquoi, en plus de majorer le risque cardiovasculaire, l'obésité est en lien direct avec la pathogénèse du RP (32).

Quant au profil lipidique observé au cours du RP, il associe une diminution du cholestérol total, LDLc et HDLc et une augmentation des triglycérides (34).

D'après plusieurs études, le RP est associé à une augmentation du risque de développer un DT2. La morbidité cardiovasculaire accrue associée à la maladie psoriasique peut être expliquée par le dysfonctionnement des cellules endothéliales associé à l'insulinorésistance. En effet, le dysfonctionnement des cellules endothéliales peut conduire à l'athérosclérose et à l'apparition d'événements cardiovasculaires tels qu'un accident vasculaire cérébral ou un infarctus du myocarde (32).

La stéatose hépatique non alcoolique (NASH) correspond à une accumulation de graisse dans le foie, pouvant se compliquer d'une hépatite puis d'une cirrhose voir d'un hépatocarcinome. Elle est associée à la présence d'un syndrome métabolique, d'un diabète et d'une dyslipidémie. Il a été rapporté que cette NASH est deux fois plus fréquente chez les patients atteints de psoriasis ou de RP (témoins avec un même IMC) (32).

L.M. Perez-Chada and J.F. Merola

Clinical Immunology 214 (2020) 108397

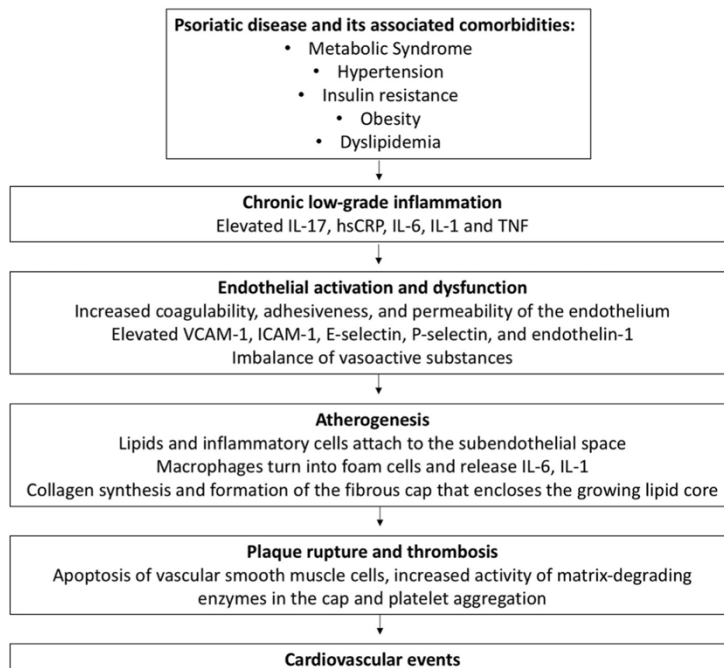


Fig. 1. Association between psoriatic disease, its comorbidities, inflammation and cardiovascular disease.

Footnote: Psoriatic disease and its associated comorbidities (metabolic syndrome, hypertension, insulin resistance, obesity and dyslipidemia) favor the onset of a chronic low-grade inflammatory state. In turn, inflammation is the key mediator that initiates and accelerates the progression of atherosclerosis and subsequent cardiac events.

CVD, cardiovascular disease; hsCRP, high sensitivity C-reactive protein; IL, interleukin; TNF, tumor necrosis factor; VCAM, vascular cell adhesion molecule; ICAM, intracellular adhesion molecule.

Figure 10: Association entre le RP, le processus inflammatoire et la maladie cardiovasculaire

Source : (24)

### **I.3.1.3. Prise en charge**

L'EULAR recommande dans un premier temps de maintenir une faible activité de la maladie RP afin de minimiser la composante inflammatoire du risque cardiovasculaire et de suivre les directives de traitement des maladies cardiovasculaires connues pour la population générale (32).

Le dépistage et le contrôle des facteurs de risques cardiovasculaires (traditionnels et de l'inflammation) sont importants dans leur prise en charge. Comme le recommande le guide 2019 de l'American College of Cardiology/ American Heart Association (ACC/AHA) sur la prévention primaire des maladies cardiovasculaires, le dépistage doit se baser sur la mesure de la pression artérielle, de l'indice de masse corporelle (IMC), de la glycémie à jeun et du cholestérol. L'estimation du risque cardiovasculaire est également recommandée (32).

Enfin, il est indispensable d'associer à ces mesures, une activité physique régulière et une diminution de la sédentarité.

### **I.3.2. Anxiété et dépression**

Les comorbidités psychiatriques découlent d'une altération de la qualité de vie, de troubles du sommeil et d'une fatigue due à l'atteinte articulaire mais également cutanée de la maladie. Parmi ces comorbidités psychiatriques, nous retrouvons l'anxiété (37%) et la dépression (22%) (34).

Il est intéressant de préciser que l'activité professionnelle est protectrice contre la dépression, *a contrario*, la fatigue en augmente le risque.

La prise en charge de cette comorbidité repose sur l'évaluation des paramètres psychologiques : l'environnement familial, les relations sociales, la qualité de vie, le travail, la douleur et la fatigue, d'où l'importance d'une prise en charge pluridisciplinaire de la maladie.

### **I.3.3. Cancer et infections**

Concernant le risque néoplasique parmi les patients atteints de RP, il n'a pas été reporté d'augmentation du risque global de cancer. Quant au risque infectieux, il semble être plus important chez les patients avec un RP par rapport aux patients atteints seulement de psoriasis cutané. Le traitement par biothérapie expose à un sur-risque infectieux auquel s'ajoute le terrain de la maladie (34).

## **I.4. Le diagnostic**

Pendant longtemps, le RP est confondu avec la PR et autres maladies articulaires. Or, aujourd'hui il est reconnu comme une maladie à part entière appartenant au groupe des spondylarthropathies. De plus, il n'est pas une conséquence du psoriasis mais bien une maladie différente, dont l'atteinte cutanée peut constituer une comorbidité. En effet, un patient atteint de psoriasis cutané peut avoir des atteintes arthritiques sans pour autant que ce soit un rhumatisme psoriasique. L'objectif est donc de pouvoir identifier une arthrite inflammatoire pouvant correspondre à un rhumatisme psoriasique. Pour cela, il a fallu déterminer les critères de classification de cette maladie.

## I.4.1. Critères de classification

### I.4.1.1. Moll et Wright (1)

Cette classification a permis de différencier le RP en cinq sous types, vu précédemment : mono-oligo articulaire, polyarticulaire, IPD, axiale, arthrite mutilante.

Ils font ressortir trois critères de classification (tableau 4) : la présence concomitante d'un psoriasis cutané et d'une arthrite inflammatoire (axiale ou périphérique) ainsi que l'absence, en général, du FR (facteur rhumatoïde).

Tableau 4 : Critères de classification du RP selon *Moll et Wright*  
Source (35)

#### **Critères de *Moll et Wright***

- 1) Psoriasis
- 2) Arthrite inflammatoire périphérique et/ou axiale
- 3) FR absent

### I.4.1.2. Autres critères

*Bennett* (tableau 5) s'appuie sur des éléments à la fois cliniques, biologiques, radiographiques et anatomopathologiques pour éviter le surdiagnostic dû aux critères trop vagues de *Moll and Wright*. En effet, il définit deux critères obligatoires et dix critères supplémentaires. Il associe également un critère d'exclusion qui est l'absence de nodules sous cutanés. Cependant, ces critères sont difficilement applicables en pratique (35).

L'European Spondyloarthritis Study Group (ESSG) introduit la notion de psoriasis familial.

Les critères CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis), ont été définis sur la base de statistiques (spécificité de 98,7 % ; sensibilité de 91,4 %). Ils reposent sur la présence d'une atteinte articulaire (périphérique, axiale ou enthésique) associée à trois points parmi les cinq autres critères cotés 1 point (sauf pour la présence d'un psoriasis concomitant au moment du diagnostic cotant 2 points) (35), (tableau 6).

Tableau 5: Critères de Bennett  
Source : (27)

Critères de Bennett	
<b>Critères obligatoires</b>	
-	Présence de Psoriasis (cutané et/ou unguéal)
<b>ET</b>	Douleur et gonflement des tissus mous et/ou limitation d'au moins une articulation, pendant au moins 6 semaines, constatés par un médecin
<b>Critères supplémentaires</b>	
-	Douleur et gonflement des tissus mous et/ou limitation d'une ou plusieurs autres articulations, constatés par un médecin
-	Arthrite inflammatoire d'une IPD après exclusion des nodosités d'Heberden et de Bouchard.
-	Doigt ou orteil « en saucisse »
-	Asymétrie des atteintes articulaires aux mains et aux pieds.
-	Absence de nodules sous-cutanés
-	Absence de Facteur Rhumatoïde dans le sang
-	Ponction de liquide articulaire ramenant un liquide inflammatoire aseptique (et sans BAAR), avec absence de microcristaux d'urate et de pyrophosphate de calcium, et taux normaux ou élevés de C3 et C4.
-	Biopsie synoviale révélant une hypertrophie de la couche bordante avec prédominance d'un infiltrat mononucléé, en l'absence de lésions granulomateuses ou tumorales.
-	Radiographies conventionnelles des mains et de pieds montrant une arthrite érosive des petites articulations avec absence relative d'ostéoporose, et après exclusion de l'arthrose érosive.
-	Atteinte axiale radiographique avec mise en évidence de sacro-iliite et/ou syndesmophytes, et/ou ossifications paravertébrales.
<b>Définition du RPso selon les critères de Bennett :</b>	
RPso certain : les 2 critères obligatoires + 6 critères supplémentaires	
RPso probable : critères obligatoires + 4 critères supplémentaires	
RPso possible : critères obligatoires + 2 critères supplémentaires	

Fig. 2. Critères de Bennett [24]. RPso : rhumatisme psoriasique ; IPD : interphalangienne distale ; BAAR : Bacille acido-alcoololo-résistant.

Tableau 6: Critères CASPAR  
Source : (14)

1. Présence d'un psoriasis (choix parmi a, b ou c)	a. Psoriasis actuel	2 points
	b. Antécédent personnel de psoriasis	1 point
	c. Antécédent familial de psoriasis	1 point
2. Dystrophie unguéale psoriasique		1 point
3. Facteur rhumatoïde négatif		1 point
4. Dactylite présente ou antécédent		1 point
5. Apposition juxta-articulaire à la radiographie		1 point

#### **I.4.2. Les caractéristiques radiographiques**

Le diagnostic clinique de la maladie repose sur les signes cités dans la partie sur les manifestations cliniques de la maladie. Le signe radiologique le plus caractéristique est la destruction et la prolifération osseuse associée à une atteinte des IPD (36). Avec l'échographie et l'IRM, ils permettent ensemble d'envisager le diagnostic de la maladie.

#### **I.4.3. Biologie**

La recherche de FR et d'anticorps anti-CCP est généralement négative et le syndrome inflammatoire est la plupart du temps absent, contrairement à la PR. Ceci permet le diagnostic différentiel (37),(38).

Il est également possible de faire un typage génétique HLA B27 mais sa négativité ne signifie pas qu'il faut exclure cette pathologie. Il s'agit juste d'un indicateur supplémentaire.

#### **I.4.4. La double expertise**

Le RP touche 10-30% des patients ayant un psoriasis cutané et il suit, dans la majorité des cas, l'atteinte cutanée. C'est pourquoi les notions de multidisciplinarité et de double expertise tiennent une place importante dès le diagnostic de la maladie. Il repose sur le diagnostic du dermatologue de la double atteinte chez les patients ayant un psoriasis afin d'adapter la prise en charge ne pouvant alors être faite par le dermatologue seul.

D'après l'enquête DELPHI (39), sont identifiés quatre signes cliniques permettant aux dermatologues de rechercher l'atteinte arthritique chez leurs patients (figure 11) :

- la douleur inflammatoire périphérique
- la douleur inflammatoire axiale
- la dactylite
- la douleur sciatique et l'inflammation au niveau des fesses



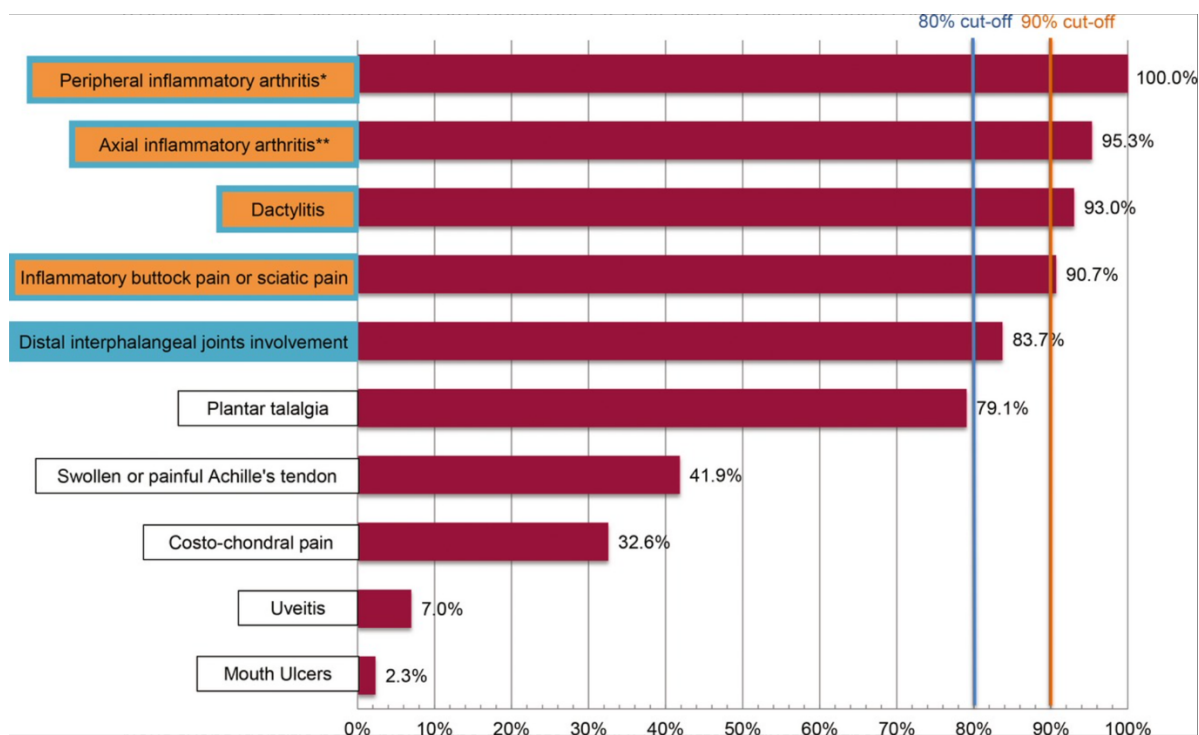


Figure 11: Résultats du DELPHI : les 4 signes retenues sont en oranges (seuil de 90%)  
Source : (39)

Ainsi, pour favoriser ce diagnostic précoce de RP, sont élaborés des questionnaires destinés au dépistage (40). Parmi eux, nous pouvons citer quelques auto-questionnaires tels que le ToPAS (The Toronto Psoriatic Arthritis screening questionnaire), le PASE (Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation) et le PAQ (Psoriasis and Arthritis Questionnaire) (figure 12).

Caractéristiques des outils de dépistage pour la détection précoce du PsA

Outil de dépistage	PASS <sup>28</sup>	NUISIBLE <sup>29, 30</sup>	TOPAS <sup>31, 32</sup>	PASQ / ePASQ <sup>33</sup>	EARP <sup>34</sup>
avantage	Distinguer les symptômes du RP et de l'arthrose	Questionnaire simple et rapide	Il est utilisé pour le dépistage du psoriasis et du PsA	Fournit un schéma spécifique des articulations	Questionnaire simple et rapide
Désavantages	Système de notation complexe	N'inclut pas les questions sur les symptômes cutanés ou les symptômes axiaux	Non conçu pour la détection précoce du RP (nécessite une durée des symptômes ≥ 3 mois)	Ne comprend pas les questions sur les symptômes cutanés	Ne comprend pas les questions sur les symptômes cutanés
Sensibilité <sup>24, 33, 35, 36</sup>	59-82%	68-97%	70-86,8%	86,27 % <sup>a</sup> 92,86 % <sup>b</sup>	85%
Spécificité <sup>24, 33, 35, 36</sup>	66-73%	71-79%	93,1%	88,89 % <sup>a</sup> 75 % <sup>b</sup>	75-85%
Opinion d'expert	Les questionnaires de dépistage actuellement validés et disponibles ne sont pas idéaux pour une détection précoce du RP, en raison de leur faible sensibilité et spécificité dans la pratique clinique quotidienne, et du temps nécessaire pour administrer et interpréter ces outils en clinique				

PSA : rhumatisme psoriasique ; EARP : Questionnaire de dépistage précoce de l'arthrite psoriasique ; PASE : Questionnaire de dépistage et d'évaluation du rhumatisme psoriasique ; PASQ : Questionnaire de dépistage du psoriasis et de l'arthrite ; ToPAS : Questionnaire de dépistage de l'arthrite psoriasique à Toronto .

<sup>un</sup> tableau établi.

<sup>b</sup> Stade précoce.

Figure 12: Caractéristiques des outils de dépistage

Source : (41)

### I.4.5. Le diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel permet pour un médecin, de procéder à des investigations afin d'écartier certaines possibilités et de confirmer un diagnostic (42).

Dans le cas du RP, il s'agit principalement de la PR, des spondylarthropathies ainsi que de l'arthrose mais les affections microcristallines comme la goutte peuvent aussi être citées (tableau 7). En effet, le diagnostic de la maladie RP est très difficile car aucun marqueur spécifique (clinique, biologique ou génétique) n'a été clairement identifié (43).

Par exemple, la distinction avec l'arthrose digitale (IPD) s'établit sur la notion d'érosion plus importante et sur le caractère reconstruteur dans le RP (44).

Tableau 7: Diagnostic différentiel du RP  
Source : (43)

Differential diagnosis of psoriatic arthritis.

Clinical examination	Psoriatic arthritis	Osteoarthritis	Gout	Rheumatoid arthritis	Ankylosing spondylitis	Reactive arthritis
Injured joints	Oligoarthritis Polyarthritis Axial	Monoarthritis Oligoarthritis	Monoarthritis Oligoarthritis Polyarthritis	Polyarthritis	Axial Large peripheral joints	Oligoarthritis Polyarthritis Axial
Distribution	Peripheral Axial	Peripheral Axial	Peripheral	Peripheral	Axial>Peripheral	Peripheral Axial
Symmetry Tumefaction/erythema	Asymmetric Present	Asymmetric Absent	Asymmetric Present	Symmetric Present	Symmetric Absent	Asymmetric Present
Enthesitis	Present	Absent	Absent	Absent	Present	Present
Dactylitis	48%	Absent	Absent	Absent	Absent	Sometimes
Synovitis	Present	Absent	Absent	Present	Present	Present

## I.5. Évaluation initiale et suivi de la maladie

### I.5.1. Évaluation de l'activité de la maladie

Elle est réalisée initialement mais elle a également son intérêt dans le suivi afin de juger de l'activité de la maladie chez le patient (rémission, forte/faible activité).

Comme pour le diagnostic, dans la maladie RP il n'existe aucun marqueur biologique spécifique pouvant guider et faciliter le suivi de cette pathologie.

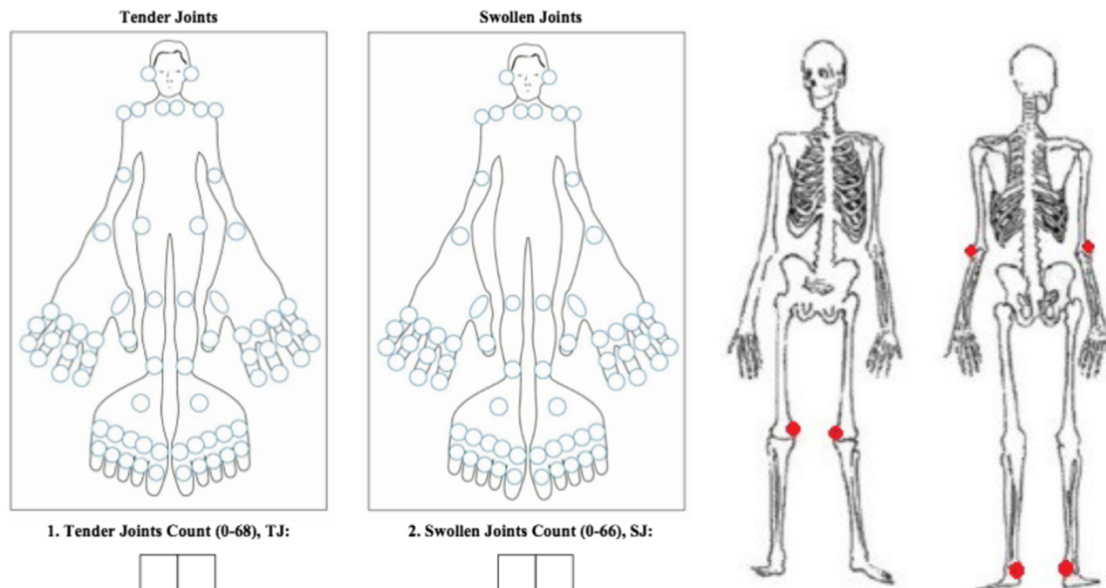
#### I.5.1.1. Au niveau périphérique (45)

Nous pouvons évaluer individuellement chaque atteinte au niveau périphérique de la maladie pour juger de son activité grâce à des indices simples :

- **Au niveau des articulations**, en pratique, les médecins procèdent à l'évaluation du nombre d'articulations douloureuses (NAD sur 68) et du nombre d'articulations gonflées (NAG sur 66) (figure 13).

- **Au niveau des enthèses**, le médecin reporte le nombre d'insertions douloureuses à la palpation parmi les suivantes : les tendons d'Achille, les condyles fémoraux médians et les épicondyles latéraux de l'humérus (figure 13). Il s'agit du score de Leeds.
- **Pour la dactylite**, il s'agit de compter leur nombre.

A. Saraux et al. / Revue du rhumatisme monographies 87 (2020) 281-287



Évaluation des articulations (sur 66/68 articulations) et des enthèses (Leeds enthesitis index) (1) chez un patient atteint de rhumatisme psoriasique.

Figure 13: Évaluation des articulations et des enthèses  
Source : (45)

### I.5.1.2. Au niveau axial (45)

Il existe des scores : BASDAI et ASDAS qui sont associés à l'inflammation biologique. Le BASDAI est l'indice d'activité de la spondylarthrite ankylosante, de 0-10 ; il est basé sur six questions liées à la fatigue, l'inconfort, la douleur rachidienne, les articulations enflées et la raideur matinale (46), (Annexe 2). Le ASDAS correspond au score d'activité de la spondylarthrite ankylosante. Il se compose de trois questions du BASDAI ainsi que de l'évaluation globale du patient et des niveaux de réactifs en phase aiguë (CRP) (Annexe 3), (46).

### I.5.1.3. Atteintes extra-articulaires

Il s'agit notamment d'évaluer l'atteinte cutanée généralement associée à la maladie RP. Il existe différents scores pour en évaluer l'activité (score PASI par exemple) mais en pratique on préférera quantifier la surface cutanée atteinte par le psoriasis.

De la même manière, est souvent associée une atteinte unguéale dont on évalue le nombre d'ongles touchés (45).

### I.5.1.4. Score composite

Le DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) est un score se basant sur la somme des cinq paramètres du RP. Il est recommandé comme principale référence pour évaluer l'activité de la maladie chez le patient RP (Annexe 4). Il associe l'évaluation des articulations, comme cité précédemment (NAD/68 et NAG/66), l'évaluation de la douleur par EVA et la douleur globale du patient, et pour finir, l'inflammation biologique (CRP). Ce score ne comporte donc pas l'évaluation telle quelle des enthèses ni des dactylites. Nous remarquons également qu'il n'intègre pas non plus l'atteinte cutanée/unguéale correspondant au psoriasis car il s'agit d'un score cotant le RP et non l'activité du psoriasis. Ce score permet de caractériser l'activité de la maladie, en classant les patients soit en rémission (score<4), faible activité (score entre 4-14), activité modérée (score entre 14-28) et forte activité (score>28) (45), (46), (47).

La rémission se définit en clinique comme l'absence significative de signes et de symptômes de l'activité inflammatoire (48).

### I.5.2. Impact de la maladie sur la qualité de vie du patient

Le RP entraîne des dommages permanents au niveau des articulations mais également des dommages liés aux comorbidités associées pouvant affecter considérablement le quotidien des patients. En effet, l'impact de la maladie est large et touche différents aspects à la fois physiques, sociaux ou psychologiques (figure 14) (49).

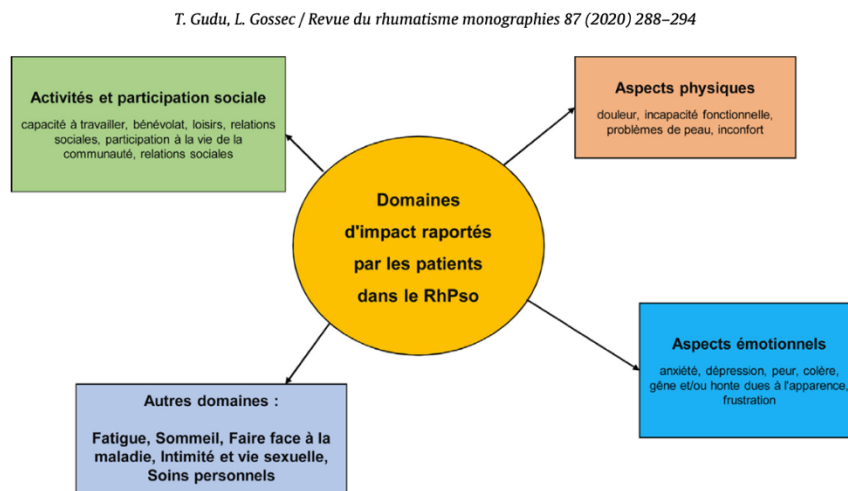


Figure 14: Domaines d'impact rapportés par les patients RP

Source : (49)

Il est indispensable d'évaluer le retentissement de la maladie sur la qualité de vie du patient dès son diagnostic. Cette évaluation passe principalement par le point de vue du patient à l'aide de questionnaires PRO (Patients Reported Outcome). Il en existe un spécifique au RP : le PsAID-12 (Psoriatic Arthritis Impact of Disease-12) recommandé en pratique clinique. Ce questionnaire conçu par l'organisme EULAR (Ligue européenne contre le rhumatisme) comporte 12 questions (45),(49),(50).

Cet impact peut aussi être évalué par des EVA permettant d'apprécier notamment la douleur globale, la sévérité du psoriasis du cuir chevelu et unguéal également.

Des questionnaires de qualité de vie HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index) sont aussi intéressants afin de juger de l'impact de la maladie (45). Ainsi, il est important de prendre en compte le fort retentissement pouvant être perçu par le patient car celui-ci peut considérablement impacter la réponse thérapeutique et l'observance du traitement. Le médecin, par son expertise, peut se voir modifier le traitement de fond, instaurer des traitements symptomatiques ou un suivi psychologique si nécessaire.

Le rhumatisme psoriasique est reconnu comme une ALD (Affection Longue Durée) nécessitant un traitement prolongé au coût relativement élevé. Le ticket modérateur est supprimé, le patient bénéficie d'une prise en charge à 100 % de ses frais de santé en rapport avec l'ALD sur la base du tarif de la sécurité sociale. Il est nécessaire d'établir un protocole de soins, signé par le patient, entre le médecin traitant et le médecin conseil de la sécurité sociale. Si elle est accordée, l'exonération a une durée de 5 ans renouvelable. Le rhumatisme psoriasique relève de l'ALD n°27 (51).

## II. La stratégie thérapeutique

---

Actuellement, l'éventail thérapeutique ne fait que s'enrichir à la découverte de nouvelles voies physiopathologiques. L'objectif est un traitement personnalisé dans le but d'une rémission pour le patient.

La prise en charge de la maladie ne repose pas que sur des traitements médicamenteux. Elle associe les appareils orthopédiques, la rééducation fonctionnelle, l'activité physique et si besoin, en dernier recours, des interventions chirurgicales peuvent être envisagées.

Le traitement médicamenteux vise à soulager la douleur, diminuer l'inflammation locale et ainsi prévenir des dommages articulaires engendrés (52). Nous pouvons diviser en deux le schéma de traitement : les traitements symptomatiques d'action rapide et les traitements de fond appelés "disease modifying antirheumatic drugs" (DMARDs).

Des recommandations existent (par exemple l'EULAR, la SFR, le GRAPPA) afin de guider au mieux les médecins pour la prise en charge médicamenteuse adaptée selon l'atteinte.

### II.1. Les recommandations de traitement

Les recommandations des sociétés savantes proposent des algorithmes de traitement afin d'aider les médecins pour une prise en charge personnalisée. Ces organismes prennent en compte toutes les données publiées ainsi que l'avis d'experts.

Il existe plusieurs recommandations : celles du groupe international Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) en 2015, en 2018 les recommandations de la Société Française de Rhumatologie (SFR) et celles de l'American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation (ACR/NPF) ; enfin celles de la ligue européenne contre les rhumatismes, European League Against Rheumatism (EULAR) en 2020 (53).

#### II.1.1. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA)

Les dernières mises à jour des recommandations GRAPPA datent de 2015 et sont effectuées à l'aide du système GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (54). Ainsi, six principes généraux émanent de ce groupe de recherche et les recommandations sont présentées par un schéma des différents domaines d'atteintes de la maladie : l'atteinte articulaire périphérique, l'atteinte axiale, l'atteinte des enthèses, la dactylite, l'atteinte cutanée et unguéale (Annexe 5).

#### II.1.2. La société française de rhumatologie (SFR)

Les recommandations de la Société Française de Rhumatologie mettent en parallèle les spondyloarthrites axiales et périphériques. Elles se composent de 4 principes généraux et de 15 recommandations (53), (55).

D'après la SFR, les AINS sont un traitement de première ligne (figure 15) suivi des traitements de fond conventionnels (DMARDs) et enfin les biomédicaments (figure 16).

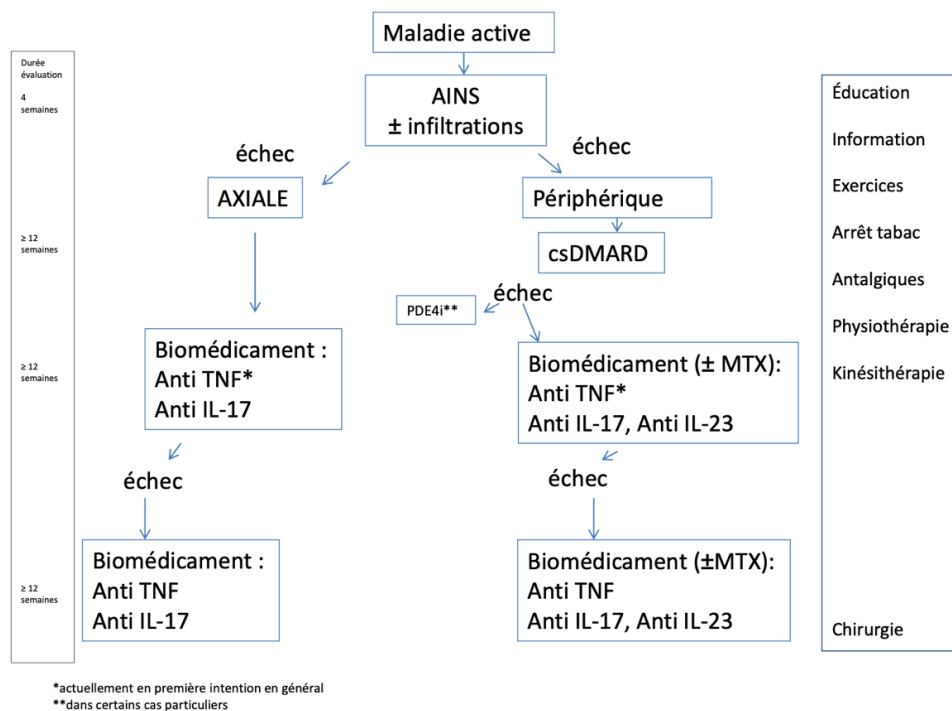


Figure 15 : organigramme des recommandations de traitement de la maladie RP d'après la SFR  
Source : (55)

### Indication d'un biomédicament

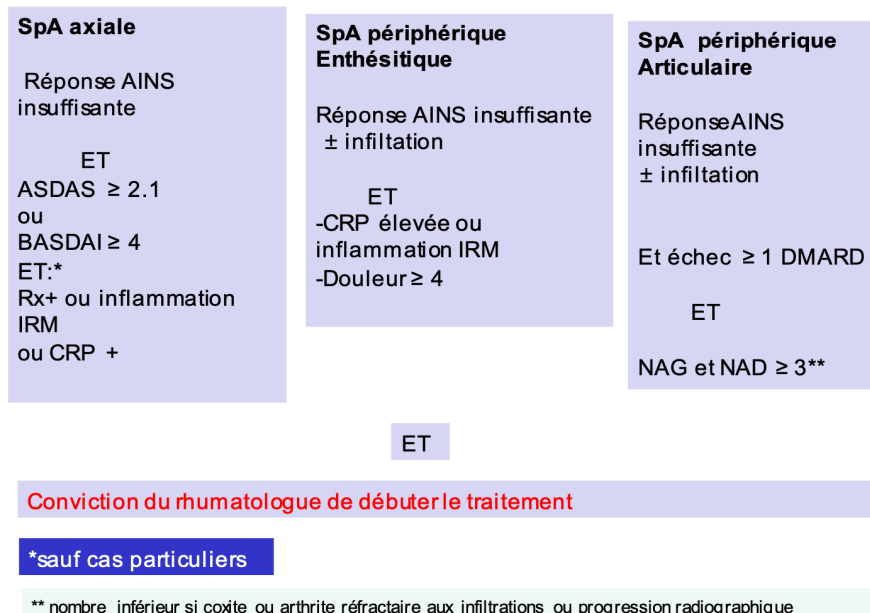


Figure 16 : Indication d'un biomédicament d'après la SFR  
Source : (55)

### II.1.3. Recommandations de l'EULAR 2019

Les recommandations de l'EULAR sont au nombre de 12 et comprennent 6 principes généraux (figure 17).

L'objectif du traitement doit être la rémission ou la faible activité de la maladie, c'est le concept de « *Treat to target* » (traduction : traitement à la cible) (53).

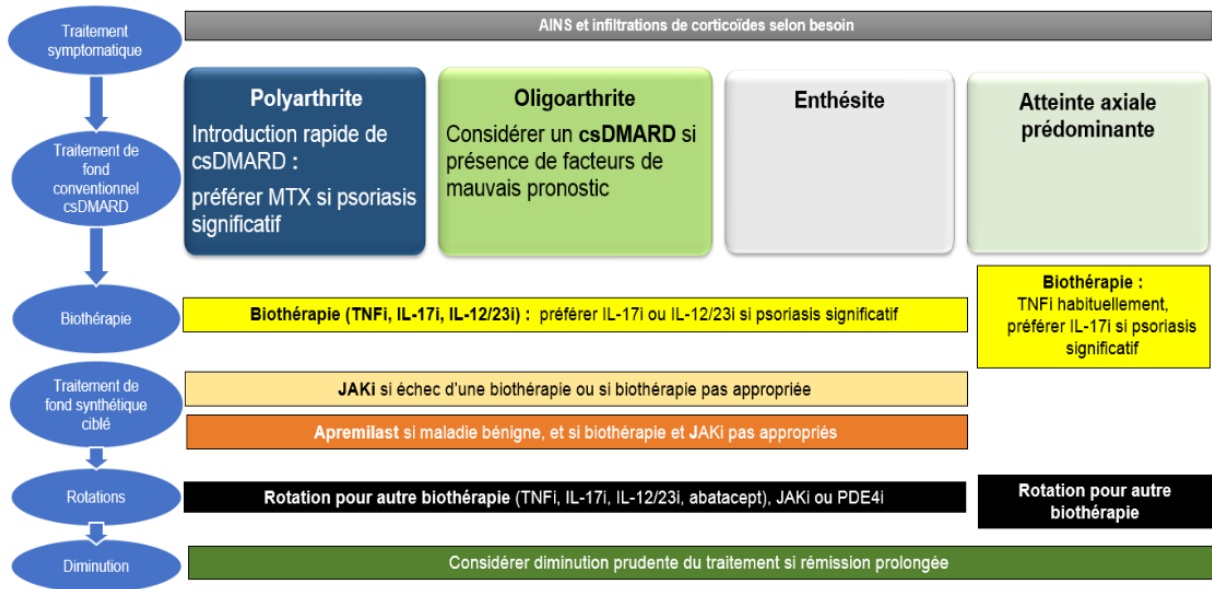


Figure 17 : Schéma des recommandations de l'EULAR 2019  
Source : (53)

## II.2. Le traitement symptomatique d'action immédiate

Il s'agit des médicaments utilisés dans le traitement des poussées de la maladie. Le traitement symptomatique repose principalement sur la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) généralement suffisants pour soulager un rhumatisme psoriasique modéré.

### II.2.1. AINS et corticothérapie

Les AINS sont couramment employés dans les atteintes articulaires mineures sans critères de gravité correspondant à un syndrome inflammatoire peu important, avec absence de lésion structurale, dont une ou deux articulations sont touchées (IPD avec psoriasis unguéal) ou avec enthésite seule (56). En effet, ils sont généralement prescrits avant le diagnostic car ils permettent de soulager rapidement les symptômes musculo-squelettiques du fait de leur propriété antalgique en plus d'anti-inflammatoire. Néanmoins, ils sont inefficaces sur les lésions cutanées.

A côté des AINS, la corticothérapie per os ou par infiltration peut également être utilisée dans les mêmes indications de façon complémentaire. Elle est principalement indiquée dans les atteintes périphériques peu sévères (53).



Selon le Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA), les AINS sont le traitement de première ligne pour les formes axiales de la maladie ainsi qu'en cas d'enthésite ou de dactylite (54).

L'EULAR recommande en première intention les AINS, en association si besoin à l'infiltration de corticoïdes, quelle que soit l'atteinte, mais principalement d'activité faible, sauf en cas d'atteinte cutanée (Recommandations 2 et 3 de l'EULAR).

### **II.2.1.1. Les AINS**

#### **II.2.1.1.1. Mécanisme d'action**

Les AINS sont des inhibiteurs plus ou moins sélectifs des cyclo-oxygénases (Cox-1 et Cox-2) et diminuent ainsi la production de prostanoïdes (prostaglandines D2, E2, F2, prostacycline, thromboxane A2). On sépare les AINS conventionnels, qui sont actifs sur Cox-1 et Cox-2, des anti Cox-2 sélectifs appelés coxibs.

Concernant les Cox :

- Cox-1 est constitutive, c'est-à-dire qu'elle est présente dans presque tous les tissus. Elle permet la synthèse de prostaglandines (PG) impliquées dans la protection de la muqueuse gastrique et dans le maintien de la fonction rénale. Elle possède également un effet pro-agrégant.
- Cox-2 est une isoenzyme inductible dans les états inflammatoires. Elle conduit à la synthèse de PG pro-inflammatoires et anti-agrégantes et permet le maintien de la perfusion rénale. Elle permet aussi la synthèse de PG jouant un rôle bénéfique dans divers processus comme la cicatrisation, le maintien de la fonction rénale ou dans l'ovulation.

Ainsi, ce mécanisme d'action, commun aux AINS, leur confère à la fois des propriétés pharmacologiques recherchées mais également des effets indésirables (57).

#### **II.2.1.1.2. Durée de traitement**

Lorsque l'atteinte périphérique reste active après 4 semaines de traitement ou dans le cas d'une activité de la maladie d'emblée importante, il faudra envisager l'association à un traitement de fond conventionnel nommé csDMARD (figure 17). Si la prédominance de l'atteinte est axiale/enthésique, la durée de traitement par AINS peut être prolongée, jusqu'à 3 mois, s'il y a eu soulagement de 4 semaines. Les AINS doivent être employés à la dose minimale efficace afin de limiter le risque d'effets secondaires. La symptomatologie de la maladie, prédominance nocturne avec réveils, nécessite une forme d'action longue, c'est-à-dire à libération prolongée. En cas d'échec avec une molécule, il faut commencer par changer d'AINS, à plusieurs reprises, du fait de la variabilité interindividuelle de la sensibilité à ces molécules (58).

La posologie des AINS est fonction de la molécule choisie.

### **II.2.1.1.3. Effets secondaires**

Concernant les effets secondaires responsables de la toxicité des AINS, ils sont principalement d'ordre digestif : ulcères gastroduodénaux, manifestations fonctionnelles digestives hautes. Cette toxicité peut être prévenue en conseillant la prise d'AINS au cours des repas ou d'une collation. Le rôle du pharmacien d'officine est de préciser cette notion aux patients lors de la délivrance de ces médicaments. La prescription d'un anti sécrétoire, inhibiteur de la pompe à proton (IPP), peut être envisagée dans certaines situations : sujet âgé de plus de 65 ans ou en cas d'antécédents d'ulcères gastriques/duodénaux.

En plus de cette toxicité digestive, les AINS sont également responsables de néphrotoxicité avec un risque d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle par vasoconstriction de l'artériole afférente. Ces complications sont dose-dépendantes d'où l'utilisation à la dose minimale efficace.

Les AINS augmentent le risque d'évènements cardiovasculaires tels que l'HTA, la décompensation d'une insuffisance cardiaque, la thrombose coronarienne et l'AVC. Les anti Cox-2 (célécoxibs) présentent une toxicité cardiaque plus importante. Ils sont donc contre-indiqués chez les patients ayant une cardiopathie ischémique, une artériopathie périphérique ou un antécédent d'AVC. De manière générale, un rapport bénéfice/risque doit toujours être pris en compte lors d'un traitement par AINS compte tenu des comorbidités cardio-vasculaires fréquentes dans la maladie RP (57).

Des complications allergiques peuvent aussi être induites à la suite de l'utilisation d'AINS.

### **II.2.1.1.4. Précautions d'emplois et contre-indications**

Les AINS sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatique ou de maladie hépatique sévère comme la cirrhose, d'ulcère gastroduodéal en évolution et en cas de cardiopathie ischémique.

Du fait de leur action tocolytique (fermeture prématurée du canal artériel et insuffisance rénale), les AINS présentent une contre-indication absolue à partir du 5<sup>e</sup> mois de grossesse révolu. Il s'agit d'une toxicité de classe.

Les AINS peuvent entraîner des surdosages en antivitamine K, par déplacement de ces derniers de leur site d'action, pouvant être à l'origine d'hémorragies. Un contrôle de l'INR peut être nécessaire selon la situation.

### **II.2.1.2. La corticothérapie**

Les glucocorticoïdes permettent de réduire l'inflammation et la douleur articulaire/enthésique. Ils peuvent être associés aux AINS.

Les corticostéroïdes oraux peuvent être utilisés dans le traitement des arthrites périphériques mais ne sont pas recommandés dans l'atteinte axiale de la maladie. Ils doivent être prescrits à la dose minimale efficace sur une très courte période tout en pesant les bénéfices et risques.

Ces molécules miment l'action du cortisol naturellement présent dans notre organisme. Il s'agit d'une hormone glucocorticoïde synthétisée au niveau des glandes surrénales (au niveau de la corticosurrénale) à partir du cholestérol. La sécrétion du cortisol est soumise à un cycle

nycthéméral (un rythme de 24 heures avec alternance jour/nuit) avec un pic de concentration sanguine entre 6 et 8 heures du matin et une concentration minimale à minuit (59).

Les deux molécules principalement utilisées dans cette indication sont :

- La prédnisolone SOLUPRED® (molécule active)
- La prédnisone CORTANCYL® (forme inactive)

Les injections intra-articulaires de corticoïdes sont préférées à une modification de traitement de fond, en cas de rhumatisme psoriasique avec poussées (infiltration d'une synovite isolée ou au contact d'une enthésite). Néanmoins, ce geste ne doit pas être multiplié : en cas de récurrence, une modification de traitement doit être envisagée (53),(56).

### II.2.1.2.1. Posologie

Les effets indésirables des corticoïdes étant dose-dépendants, il convient de prescrire la posologie minimale efficace et pour la durée la plus courte possible.

L'administration se fait en une prise unique le matin pour respecter le cycle nycthéméral du cortisol.

La posologie usuelle est de 10 à 15 mg d'équivalent prednisone par jour, puis diminution progressive jusqu'à obtention de la dose minimale efficace.

Concernant la corticothérapie intra-articulaire, il est conseillé de respecter un intervalle de 3 à 6 mois entre deux infiltrations successives en un même site.

### II.2.1.2.2. Effets indésirables et surveillance de la corticothérapie

Les glucocorticoïdes agissent sur plusieurs métabolismes et peuvent être à l'origine de multiples complications.

**Métabolisme glucidique** : augmentation de la production de glucose au niveau hépatique (activation de la néoglucogenèse) avec comme conséquence l'augmentation de la glycémie ou un déséquilibre glycémique chez le patient diabétique. Pour prévenir ces complications, un régime pauvre en sucres rapides est indispensable afin de limiter le risque de diabète cortico-induit. Dans le cas d'un sujet diabétique, une adaptation de son traitement et une surveillance glycémique sont nécessaires.

**Métabolisme lipidique** : augmentation de la sensibilité du tissu adipeux aux agents lipolytiques (hormone de croissance, récepteurs bêta-adrénergiques, glucagon). On notera une augmentation du LDL cholestérol et des triglycérides ainsi qu'une redistribution facio-tronculaire des graisses (appelée profil Cushingoïde) avec obésité abdominale.

**Perturbation de l'équilibre hydro-électrolytique** : rétention hydrosodée avec prise de poids nécessitant un régime pauvre en sel pendant toute la durée du traitement. On observe une tendance à l'hypokaliémie donc précaution d'emploi avec les médicaments hypokaliémisants tels que les diurétiques hypokaliémisants et les laxatifs. Une supplémentation en potassium (DiffuK®) peut être envisagée.

**Métabolisme protéique** : augmentation du catabolisme protéique responsable d'une diminution de la masse musculaire peut être observée. On conseille au patient un régime riche

en protéines et une activité physique régulière pour pallier cette fonte musculaire cortico induite.

**Métabolisme phosphocalcique et osseux :** une déminéralisation osseuse et une ostéoporose avec un risque de fracture peut survenir. Pour prévenir cette complication, on conseille au patient un régime riche en laitage, en calcium (1g par jour) et en vitamine D (800 UI par jour). Une supplémentation vitamino-calcique, voir l'ajout de biphosphonates, chez les patients à risque élevé de fracture peuvent être envisagée. De plus, chez les patients sous corticoïdes à posologie supérieure ou égale à 7,5 mg par jour pendant plus de 3 mois, un traitement ostéoporotique sera introduit.

**Complications cardiaques :** les corticoïdes peuvent entraîner une hypertension artérielle.

**Complications infectieuses :** les corticoïdes ayant des propriétés immunosuppressives, on note un risque accru d'infections pendant le traitement.

**Complications oculaires :** toute baisse de l'acuité visuelle doit être explorée car les corticoïdes peuvent être responsables de glaucomes ou de cataractes.

**Complications cutanées :** un retard de cicatrisation et une fragilité cutanée sont observés sous corticothérapie. De plus, l'exacerbation d'un psoriasis cutanée constitue un réel inconvénient pour cette catégorie de patient.

**Complications neuropsychiatriques :** troubles de l'humeur, du sommeil voire décompensation psychiatrique avec virage maniaque donc précautions chez les sujets atteints de pathologies psychiatriques ; effets stimulants (euphorie, insomnie, augmentation de l'appétit).

**Complications digestives :** ulcère gastroduodéal qui peut être augmenté en cas d'association avec un AINS. Un antisécrétoire (IPP) peut être envisagé (60) (61).

Du fait de l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire dans les traitements au long cours, l'arrêt de la corticothérapie devra se faire progressivement afin de permettre une sécrétion de cortisol physiologique de façon à éviter une insuffisance surrénale aiguë.

Certains traitements concomitants nécessitent une surveillance du fait des effets indésirables cités. Il s'agit des AINS ou aspirine, des médicaments hypokaliémiants, des antidiabétiques, des antihypertenseurs. De plus, les médicaments inducteurs enzymatiques (rifampicine, certains antiépileptiques par exemple) peuvent diminuer les concentrations plasmatiques en corticoïdes, une précaution d'emploi s'impose.

### **II.3. Traitement de fond de l'arthrite psoriasique par les antirhumatismaux modificateurs de la maladie conventionnels (CsDMARDs)**

Les traitements disponibles évoluent avec les connaissances physiopathologiques de la maladie et des rhumatismes inflammatoires en général. Du fait de la nature hétérogène de la maladie, une approche personnalisée est nécessaire pour instaurer le traitement le plus approprié pour chaque patient.

Actuellement, 16 molécules sont disponibles en France pour traiter le RP (tableau 8).

Tableau 8 : Molécules ayant l'AMM en France dans le traitement de fond du RP (en rouge les molécules non remboursées)

Action	Classe	DCI	Type de molécule	Spécialité
Cytokinique	Anti-TNF $\alpha$	<u>Adalimumab</u>	AcM humain	<b>HUMIRA</b>
		<u>Certolizumab</u>		<b>CIMZIA</b>
		<u>Golimumab</u>		<b>SIMPONI</b>
		<u>Etanercept</u>	Protéine de fusion	<b>ENBREL</b>
		<u>Infliximab</u>	AcM chimérique	<b>REMICADE</b>
	Anti-IL17	<u>Secukinumab</u>	AcM humain	<b>COSENTYX</b>
		<u>Ixekizumab</u>	AcM humanisé	<b>TALTZ</b>
	Anti-IL12/23	<u>Ustekinumab</u>	AcM humain	<b>STELARA</b>
	Anti-IL23	<u>Guselkumab</u>	AcM humain	<b>TREMFYA</b>
		<u>Risankizumab</u>	AcM humanisé	<b>SKYRIZI</b>
Cellulaire	Modulation voie d'activation LTCD28	<u>Abatacept</u>	Protéine de fusion	<b>ORENCIA</b>
Intracellulaire	Inh JAK	<u>Aprémilast</u>	Inhibiteur PDE4	<b>OTEZLA</b>
		<u>Tofacitinib</u>	Inhibiteur JAK 1/2	<b>XELJANZ</b>
		<u>Upadacitinib</u>	Inhibiteur JAK 1/3	<b>RINVOQ</b>
		<u>Méthotrexate</u>		<b>NOVATREX</b>
		<u>Léflunomide</u>		<b>ARAVA</b>

### II.3.1. Généralités

Les traitements de fond dans le cas des rhumatismes inflammatoires chroniques, quels qu'ils soient, sont appelés DMARDs (pour Disease Modifying Antirheumatic Drugs). Ils sont classés de la manière suivante (tableau 9) :

- Selon leur origine : chimique ou biologique
- Selon leur action : action ciblée ou non ciblée

Tableau 9 : Dénomination des traitements de fond des rhumatismes inflammatoires

	<b>DMARDs de synthèse</b>	<b>DMARDs biologiques</b>
<b>DMARDs non ciblés</b>	csDMARDs	
<b>DMARDs ciblés</b>	tsDMARDs	boDMARDs et bsDMARDs

*cs: conventional synthetic; ts: targeted synthetic; bo: biologic original; bs: biosimilar*

Les csDMARDs sont proposés aux patients après échec ou en parallèle des traitements symptomatiques (AINS, glucocorticoïdes intra-articulaires) selon la présence de facteurs de mauvais pronostic (62).

D'après les recommandations de l'EULAR (recommandations 4 et 5) concernant le traitement de fond, les csDMARDs doivent être proposés rapidement aux patients atteints du phénotype polyarticulaire (délai idéal de 2 semaines), soit en première intention soit après une brève prise d'AINS. Quant aux patients atteints de mono ou oligoarthritis, ils sont moins à risque de sévérité et de progression structurale. Une évaluation des facteurs de mauvais pronostic devra être réalisée afin d'introduire éventuellement un csDMARDs. Parmi ces facteurs de mauvais pronostic, nous pouvons citer les atteintes structurales, le syndrome inflammatoire biologique, la dactylite ou le psoriasis unguéal (53).

Deux csDMARDs ont l'AMM en France dans le rhumatisme psoriasique : il s'agit du méthotrexate (MTX) et du léflunomide (LEF). Le MTX est la molécule de choix par son rapport efficacité/tolérance/coût favorable. Il est également efficace sur l'atteinte cutanée et est donc recommandé en cas de psoriasis modéré à sévère. En cas d'intolérance ou d'inefficacité du traitement par MTX, une permutation avec d'autres csDMARDs est envisageable (Léflunomide /Sulfasalazine) (53), (62).

L'enthésite et l'atteinte axiale prédominante ne sont pas concernées par ce traitement (figure 17).

### **II.3.2. Le méthotrexate**

Le MTX (l'acide 4-amino-10 méthylfolique) est un anti-folate qui agit comme un antimétabolite. Il est largement utilisé dans le traitement du RP du fait de ses propriétés immunosuppressives et anti-inflammatoires intéressantes. Or, la qualité des preuves sur son efficacité est limitée car nous ne disposons que d'études anciennes sur le méthotrexate dans le psoriasis. Quant à l'efficacité du MTX dans le RP, des études plus récentes ont permis d'obtenir des résultats, cependant elles ne sont pas contrôlées par placebo. Ainsi, nous pouvons juste supposer qu'il est probable que le MTX puisse améliorer les symptômes articulaires dans l'atteinte périphérique de la maladie. Son utilisation plus précoce et des doses initiales plus élevées seraient liées à de meilleurs résultats (63).

#### **II.3.2.1. Mécanisme d'action**

Le MTX agit par inhibition compétitive de la dihydrofolate réductase (DHFR) grâce à sa structure chimique proche (figure 18). La DHFR est l'enzyme réduisant l'acide folique en acide tétrahydrofolique. Ce tétrahydrofolate (THF) est un co-facteur de la thymidylate synthase (TS), enzyme essentielle dans la synthèse *de novo* des bases puriques (adénine et guanine) et

pyrimidiques (thymidine) utilisées dans la synthèse et la réparation de l'ADN. Le MTX conduit alors à l'inhibition de la réplication cellulaire et possède ainsi un effet cytostatique sur la phase S du cycle cellulaire.

Grâce à une protéine de transport des folates réduits (reduced folate carrier), le MTX pénètre dans les cellules où il est métabolisé en polyglutamates par la folylpolyglutamate synthétase (FPGS). Ces polyglutamates intracellulaires, en inhibant également la TS et la DHFR, permettent ainsi de prolonger l'effet du MTX même après disparition de la molécule (64).

## Méthotrexate

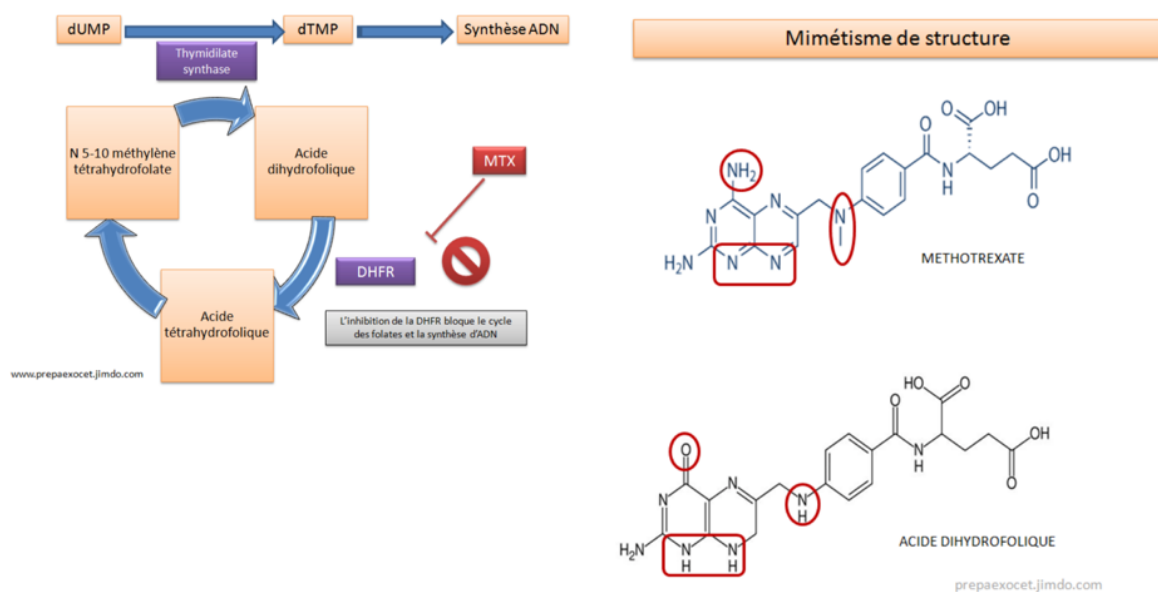


Figure 18 : Méthotrexate : mécanisme d'action et structure chimique

Source : (65)

Par ailleurs, d'autres mécanismes d'actions sont envisagés pour expliquer l'efficacité du MTX dans les maladies auto-immunes. Le mécanisme anti-inflammatoire du MTX dépend de l'inhibition de la 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide transformylase qui permet la libération de l'adénosine à activité anti inflammatoire (66).

De plus, une concentration micromolaire d'adénosine inhibe l'adhérence des neutrophiles aux cellules endothéliales. Or, cette étape d'adhérence est essentielle dans le processus de l'inflammation car elle permet l'extravasation des leucocytes (61).

### II.3.2.2. Posologie et voie d'administration

Le méthotrexate existe sous deux formes : par voie orale en comprimés de 2,5 mg ou 10 mg (IMETH®, NOVATREX®) ou sous forme injectable (METOJECT®).

D'après le RCP du MTX, la posologie habituelle hebdomadaire est de 7,5 mg à 15 mg en une prise. En fonction de la réponse thérapeutique, obtenue en 4 à 8 semaines, cette dose peut

être adaptée : augmentation par palier (2,5 à 5 mg par mois à partir du 3<sup>e</sup> mois de traitement), jusqu'à 25 mg par semaine (64).

La voie sous cutanée peut être préférée ou succéder à la forme *per os* en cas d'intolérance (mauvaise tolérance digestive notamment) ou en cas de réponse insuffisante avec la forme orale. Elle permet une meilleure biodisponibilité principalement dans le cas d'une dose supérieure à 15 mg par semaine. En effet, le profil d'absorption du MTX a tendance à plafonner lors d'administration *per os* supérieure à 15 mg par semaine *a contrario* du MTX sous cutanée, dont le profil d'absorption est linéaire. Ainsi, l'administration du MTX sous cutanée permet d'augmenter la biodisponibilité de 30% et est identique que l'injection soit réalisée dans le ventre ou dans la cuisse (67).

### II.3.2.3. Effets indésirables et toxicité

Le MTX possède une forte toxicité à la fois hématologique (thrombopénie, leuconéutropénie), rénale (nécrose tubulaire avec précipitation de la molécule sous forme de cristaux), hépatique, cutanéomuqueuse (alopécie et/ou éruptions cutanées par exemple), et une toxicité pulmonaire comme les pneumopathies interstitielles potentiellement graves (dont les signes évocateurs sont la toux, la dyspnée et la fièvre). Des effets indésirables comme la somnolence, des céphalées, des vertiges ainsi que des douleurs abdominales, nausées et stomatites ulcéreuses peuvent être rencontrés sous MTX.

Le MTX est également tératogène et nécessite donc une contraception efficace (durant toute la durée du traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt de la molécule). A l'initiation du traitement, il convient d'exclure une éventuelle grossesse car il est contre-indiqué en cas de grossesse mais aussi en cas d'allaitement.

Pour limiter l'apparition de ces effets indésirables, une supplémentation en acide folinique est instaurée à raison de 5 mg par semaine administré 24 à 48 heures après le MTX.

### II.3.2.4. Mise en place du traitement et surveillance

La mise en place d'un traitement par MTX doit être précédée de certaines précautions. En effet, un bilan préthérapeutique clinique et biologique est indispensable. La surveillance biologique sera la même, que l'administration se fasse par voie orale ou sous cutanée. Elle comporte :

- le contrôle de l'état hépatique qui repose sur le dosage des transaminases (ALAT, ASAT), de l'albumine, de la bilirubine, des phosphatases alcalines et des gamma GT ;
- un hémogramme pour la surveillance du risque hématologique par la numération formule sanguine (NFS) et le taux de plaquettes avant initiation du traitement et pendant la durée du traitement ;
- la surveillance de la fonction rénale par dosage de la créatinine et de l'urée à l'initiation et durant le traitement

En ce qui concerne la fréquence de ce suivi, les recommandations proposent une surveillance mensuelle durant les trois premiers mois, puis trimestrielle. Néanmoins, en cas de situations comme l'augmentation posologique du MTX, l'introduction de traitement pouvant influencer la



filtration glomérulaire ou la liaison à l'albumine, un contrôle plus fréquent s'impose. Inversement, un traitement bien toléré et stable permet d'espacer ces contrôles.

L'utilisation du méthotrexate chez le sujet âgé nécessite une prudence particulière en raison de l'altération des fonctions hépatiques et rénales physiologiques du sujet âgé ajoutées à la toxicité de la molécule. Une adaptation de posologie sera nécessaire. De même, une adaptation posologique et une vigilance est indispensable chez les patients atteints de pathologies hépatiques ou rénales (64). Le MTX sera contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère, hépatique ou respiratoire mais également en cas de SIDA.

En plus de ce bilan biologique de suivi, des sérologies hépatites B, C et VIH seront demandées à l'instauration du traitement afin de vérifier l'absence de foyers infectieux. Une radiographie du thorax devra être réalisée à cause de la toxicité pulmonaire du MTX. Même si le risque de réactivation d'une tuberculose latente est faible, il est recommandé de réaliser un dépistage de la tuberculose. Un dosage de la protéine C réactive et la mesure de la vitesse de sédimentation peuvent également être réalisés afin d'évaluer l'efficacité du traitement sur le plan inflammatoire.

### **II.3.2.5. Rôle clé du pharmacien d'officine**

Il est extrêmement important que le patient comprenne et ait intégré la notion de posologie hebdomadaire. Le prescripteur doit indiquer sur l'ordonnance le jour de la semaine de prise du méthotrexate. Ainsi, le pharmacien possède un rôle clé indispensable car il est le dernier maillon de la chaîne avant l'administration du médicament par le patient. Il doit donc s'assurer de la bonne compréhension du traitement par le patient.

Le pharmacien d'officine tient un rôle important d'accompagnement et de conseil. Lors de la délivrance de MTX, il doit insister sur les modalités de prise mais aussi vérifier les interactions médicamenteuses, mettre en garde contre l'automédication et la photosensibilisation et rappeler les symptômes nécessitant une consultation urgente.

Le MTX fait partie des « Never events », liste des « 12 événements qui ne devraient jamais arriver » établi par l'ANSM dans la circulaire du 14 février 2012. Il s'agit du never events 7 intitulé « Erreur de rythme d'administration du méthotrexate par voie orale hors cancérologie ». Cette erreur de posologie est responsable d'iatrogénie médicamenteuse et même de décès. En effet, ont été rapportés quatre surdosages au MTX dont deux décès, après une prise quotidienne du MTX per os au lieu d'une prise hebdomadaire (68).

Il est très important de rappeler au patient que le MTX ne se prend pas quotidiennement. Le patient doit donc impérativement prendre son traitement une fois par semaine, soit en prise unique, soit en fractionnant les doses (2 à 3 doses hebdomadaires, avec 12 heures d'intervalle entre les prises). Les avantages du fractionnement, par rapport à la prise unique, sont la diminution des effets indésirables mais également l'amélioration de la biodisponibilité et de l'efficacité. L'absorption de la molécule n'est pas modifiée par la prise d'aliment. Ainsi, le pharmacien peut conseiller au patient de prendre son traitement au cours du repas en cas d'effets indésirables digestifs mineurs afin d'optimiser l'observance du traitement (69).

Une supplémentation en acide folique supérieure ou égale à 5 mg par semaine est associée à la prescription de MTX. Cette co-prescription a pour but de réduire certains effets toxiques du MTX (symptômes gastro-intestinaux, les stomatites, l'alopecie, et l'augmentation des enzymes hépatiques). Attention, la prise d'acide folique aura toujours lieu 24 à 48 heures après

l'administration de MTX pour ne pas diminuer son efficacité. L'administration d'acide folique pouvant masquer une déficience en vitamine B12, il est recommandé de contrôler les taux de cette vitamine chez les plus de 50 ans (64).

Le rôle du pharmacien consiste également à repérer d'éventuelles interactions médicamenteuses lors de son analyse de l'ordonnance. Concernant les plus importantes, nous pouvons citer la contre-indication entre le MTX et les AINS au-delà de 20 mg par semaine de méthotrexate. La vigilance s'impose donc au comptoir.

Le triméthoprime, associé au sulfaméthoxazole dans la spécialité BACTRIM®, augmente l'hématotoxicité du MTX et est donc contre-indiqué en association avec le MTX.

### **II.3.3. Le Léflunomide (LEF)**

#### **II.3.3.1. Mécanisme d'action**

Le LEF est une alternative au MTX en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'échec thérapeutique avec ce dernier.

Il s'agit d'un immunomodulateur qui agit sur la synthèse d'ADN via son métabolite actif qui se fixe et inhibe la dihydro-orotate déshydrogénase (enzyme clé de la synthèse de novo des pyrimidines). Cette intervention sur le système enzymatique du métabolisme des pyrimidines aboutit à l'inhibition de la biosynthèse des nucléotides.

#### **II.3.3.2. Posologie et mode d'administration**

Dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif, il s'administre de la manière suivante : dose de charge de 100 mg, une fois par jour pendant trois jours, puis dose d'entretien de 20 mg par jour. La prise simultanée d'aliments n'influence pas l'absorption du LEF : il peut donc se prendre avec ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être ingérés en entier (ne pas couper ou croquer), en une seule prise avec une quantité suffisante d'eau.

#### **II.3.3.3. Effets indésirables et surveillance**

Les effets indésirables du LEF sont très proches de ceux du MTX avec des douleurs abdominales (diarrhées, dyspepsie), une alopécie, une toxicité hématologique, hépatique et pulmonaire. Il est, comme le MTX, tératogène imposant une contraception pendant le traitement et jusqu'à 2 ans après l'arrêt du traitement par LEF.

Une augmentation de la pression artérielle, une perte de poids, des paresthésies voire des neuropathies sont courantes sous LEF.

Une procédure de « Wash-out » est à prévoir en cas de changement de traitement ou de désir de grossesse car cette molécule possède une longue demi-vie et ses effets se prolongent même après l'arrêt du traitement.

Le LEF est soumis à une surveillance particulière pendant le traitement et sa prescription est réservée aux spécialistes en rhumatologie et en médecine interne. La surveillance est clinique et biologique avec contrôle de la tension artérielle, NFS et dosage des enzymes hépatiques. Elle est réalisée avant et pendant le traitement par LEF (70).

#### **II.3.3.4. Conseils à l'officine**

Conseiller au patient de prendre le comprimé le matin, en entier (ne pas couper ni croquer les comprimés), avec suffisamment de liquide (eau, jus de fruit) au moment du petit déjeuner par exemple.

Si un patient a oublié de prendre son LEF, la conduite à tenir est la suivante :

- si oublié dans les 6 heures après l'horaire habituel de prise, le patient doit prendre son comprimé immédiatement puis la prise suivante se fera à l'heure habituelle.
- si le patient se rend compte de son oubli plus de 6 heures après l'heure habituelle de prise, il devra attendre la prise suivante à l'horaire habituel pour prendre son comprimé. Il ne doit en aucun cas doubler la dose !

Le pharmacien peut le rassurer en expliquant que cela arrive d'oublier une prise de son traitement. Dans ce cas, il faut discuter avec lui des solutions pour que cela ne se répète pas : revoir le moment de prise, faire sonner une alarme, utiliser un pilulier par exemple.

Afin de minimiser les effets indésirables hépatiques, il faut conseiller aux patients d'éviter une consommation d'alcool.

Un contrôle de la tension artérielle doit être réalisé régulièrement notamment en cas de céphalées persistantes en raison du risque d'HTA.

Si le patient est déjà traité par des anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou par des corticoïdes, ceux-ci peuvent être poursuivis (70).

#### **II.4. Traitements de fond ciblés par biothérapies (bDMARDs)**

Pour rappel, on classe les DMARDs selon leur origine (chimique ou biologique), et selon leur action ciblée ou non (tableau 9). Dans cette partie, nous nous intéressons aux DMARDs ciblés. Parmi eux, les tsDMARDs sont des traitements chimiques/synthétiques. Ce sont des petites molécules ayant une cible intracellulaire. Un traitement dit biologique (boDMARDs) est également une molécule ayant une cible, mais qui n'est pas produite par synthèse chimique car issue du vivant (culture cellulaire, bactérienne) (62).

En France, à ce jour, 12 molécules de traitement ciblé (biologique ou synthétique) ont l'AMM dans le RP (tableau 10).

##### **II.4.1. Définition de « biomédicament »**

Selon l'Article L5121-1 du Code de la Santé Publique, « on entend par médicament biologique, tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle. »

Un biomédicament désigne plus simplement tout médicament dont la substance active est une molécule issue d'une source biologique (organisme vivant ou de ses produits) contrairement aux médicaments dont le principe actif est issu de la synthèse chimique. Ce biomédicament

est dirigé contre une cible spécifique de la réaction immunitaire impliquée dans la physiopathologie de la maladie.

Parmi les aires thérapeutiques ciblées par les biomédicaments, nous pouvons citer la rhumatologie dans les 6 aires thérapeutiques majeures (l'infectiologie (30 %), l'oncologie/hématologie (17 %), l'hémostase (14 %), la rhumatologie (7 %), la diabétologie (5 %), l'endocrinologie (4 %)) (71).

Les biomédicaments sont en très grande majorité de nature protéique, et sont donc tous des médicaments injectables. Parmi les biomédicaments, les vaccins non vivants, les anticorps monoclonaux, les enzymes, les hormones protéiques, et les facteurs de croissance sont les classes les plus représentées (72).

#### **II.4.2. La production des biomédicaments**

Le premier biomédicament commercialisé fut l'insuline recombinante dans les années 1980. Aujourd'hui, c'est un peu moins de 200 biomédicaments qui sont répertoriés en France et révolutionnent le monde pharmaceutique (figure 19). Il est important de prendre conscience que le temps de développement d'un biomédicament est en moyenne de 10 ans (73). C'est donc dans les années 2000 que les biomédicaments commencent à faire réellement leur entrée sur le marché et sont en plein essor actuellement.

Même si l'apparition du terme de biomédicament et sa définition sont très récentes (2004 et 2007), elles existent depuis bien plus longtemps. En effet, dès l'Antiquité était utilisée une méthode appelée opothérapie (du grec *opos*, suc et *therapia*, traitement) qui consistait à administrer des extraits d'organes d'animaux ou d'humains dans un but thérapeutique. Puis, à la fin du 19ème siècle, vient la sérothérapie. Prenons l'exemple de l'insuline, au milieu du 20ème siècle celle-ci était produite à partir de pancréas de bœuf ou de porc. C'est en 1984 que l'insuline est produite à partir de cellules génétiquement modifiées (appelées cellules-usines) et cultivées au sein de biofermentateurs : c'est le principe du biomédicament actuel qui s'affranchit des sources animales et humaines (72), (73).

Le principe de biomédicament nécessite donc deux conditions : la première est d'avoir identifiée une cible thérapeutique et la seconde est d'être capable de créer les outils biologiques spécifiquement dirigés contre cette cible. Ainsi, c'est en identifiant une cible clé dans le processus physiopathologique de la maladie que sera développée par la suite la forme thérapeutique la plus adaptée pour agir sur celle-ci (cytokines, anticorps ...).

La première étape consiste dans la plupart des cas, à modifier génétiquement la cellule ou l'organisme producteur (technique de l'ADN recombinant) afin qu'elle produise la protéine d'intérêt. Dans ce cas, nous obtiendrons des biomédicaments dits recombinants (figure 19). Dans la majorité des cas, ce sont les cellules animales qui sont utilisées pour la production. En effet, elles sont les seules à fournir une glycosylation et un repliement des protéines des plus sophistiqués. Ces cellules, une fois modifiées, sont mises en culture dans un milieu confiné à l'aide de cuves (bioréacteurs) stériles et contrôlées du fait de leur fragilité : il s'agit de la fermentation. Ensuite, il convient de séparer les « outils biologiques » du milieu de culture afin de les combiner par la suite avec des excipients pour créer le biomédicament souhaité. Il est alors nécessaire d'envoyer le fruit de la récolte au centre de formulation (73).

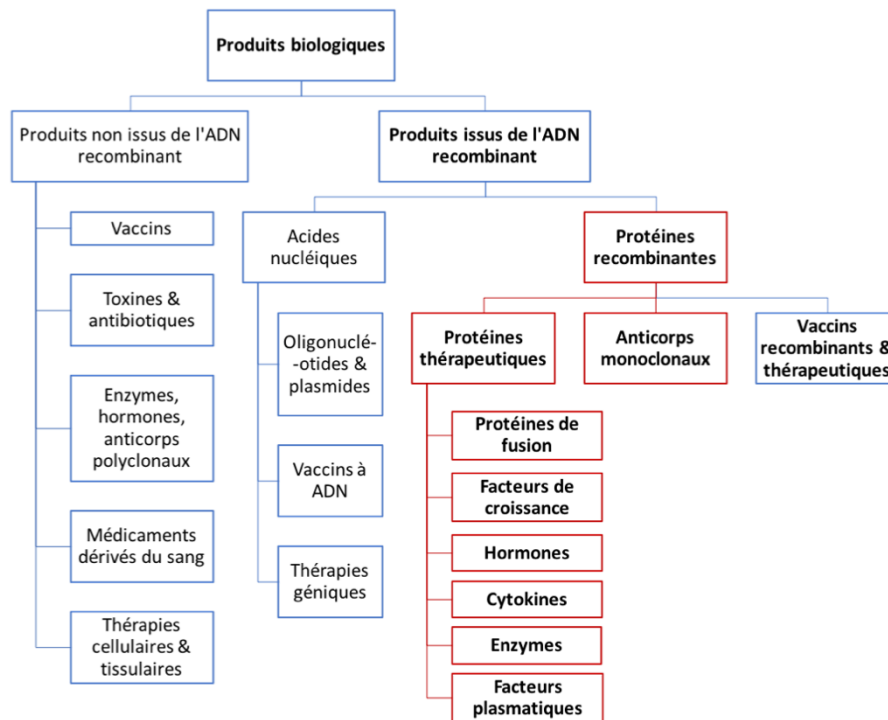


Figure 19 : Classification des produits biologiques  
Source : (74)

### II.4.3. Les principaux biomédicaments dans l'arsenal thérapeutique du RP

#### II.4.3.1. Différents types de molécules

##### II.4.3.1.1. Les anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux sont des immunoglobulines. Ce sont des glycoprotéines produites par les plasmocytes en réponse à un antigène. Lors de la réponse immunitaire adaptative dite humorale, un lymphocyte B reconnaît un épitope d'un antigène (qui peut en avoir plusieurs) à l'origine de la prolifération clonale du lymphocyte et de la sécrétion d'immunoglobuline monoclonale. Durant ce processus, les anticorps se fixent sur l'antigène formant un complexe immun permettant l'élimination de cet antigène. Ainsi, un anticorps monoclonal est une immunoglobuline produite par un seul clone de plasmocyte qui reconnaît spécifiquement un seul épitope d'un antigène.

Concernant leur structure, les immunoglobulines sont des molécules symétriques composées de quatre chaînes polypeptidiques homologues deux à deux et reliées par des ponts disulfures assurant leur cohésion : deux chaînes lourdes (H pour heavy) et deux chaînes légères (L pour light).

Il existe cinq sous types de chaînes lourdes, désignés par les lettres grecques, déterminant les cinq classes d'immunoglobulines (les sous types  $\gamma$ ,  $\alpha$ ,  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  respectivement pour IgG, IgA, IgM, IgD et IgE). Seules les IgG sont utilisées en thérapeutique. Il existe deux types de chaînes légères ( $\lambda$  et  $\kappa$ ) pouvant se combiner avec n'importe quel type de chaîne lourde. Dans tous les cas, les deux chaînes légères d'une immunoglobuline donnée seront toujours identiques. De plus, chaque chaîne se compose d'un domaine constant (C) et d'un domaine variable (V). La

partie variable est constituée de régions hypervariables, CDR (Complementary determining regions) participant à la structure du paratope. Nous pouvons distinguer deux régions : une région Fab (fragment antigen-binding) de liaison très spécifique à l'antigène et une région Fc (fragment cristallisable) permettant l'interaction avec le système immunitaire (figure 20). En effet, ce fragment Fc est responsable des fonctions effectrices des anticorps, à savoir, être reconnu par le récepteur Fc (FcR) des cellules immunitaires et permet d'activer le complément ou la phagocytose. Quant au fragment Fab constitué de la région variable, il permet la liaison spécifique et complémentaire du paratope à l'épitope de l'antigène cible (75),(76),(77).

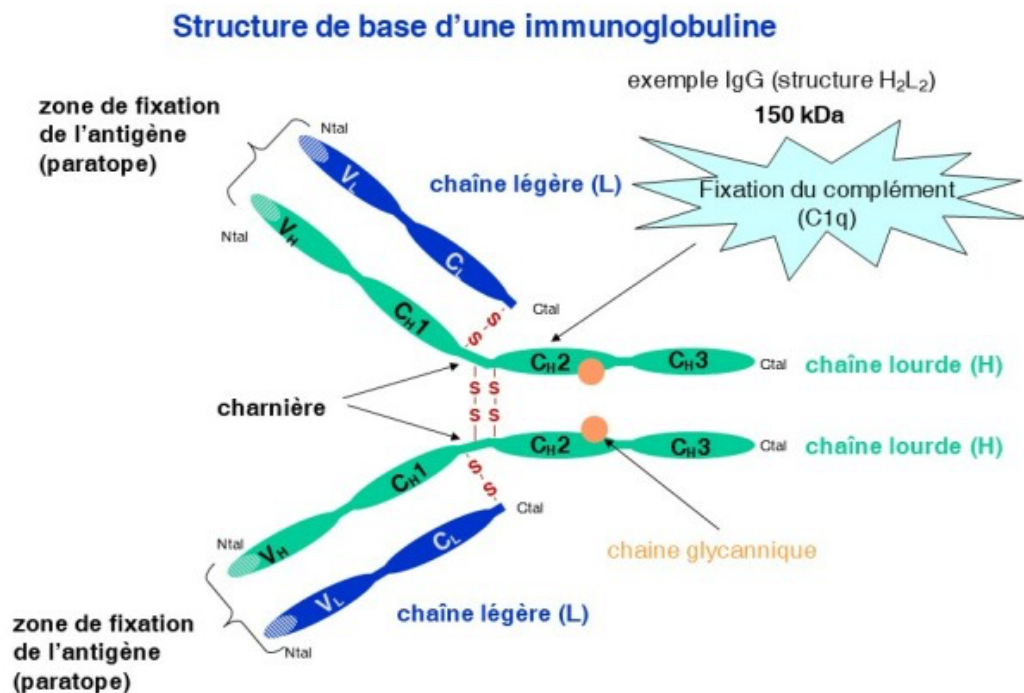


Figure 20 : Schéma de la structure générale d'une immunoglobuline

Source : (78)

Rappel sur les fonctions biologiques des anticorps : (77)

- La neutralisation (des agents du « non soi », permet de bloquer les fonctions biologiques de l'antigène puis faciliter son élimination) par le fragment Fab
- L'opsonisation (activation des macrophages par le FcR lors de la formation complexe immun puis phagocytose)
- La cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) : destruction de la cellule cible via des molécules cytotoxiques sécrétées par la cellule effectrice (exemple : sécrétion de perforines et de granzymes par les cellules NK)
- L'activation du complément (destruction des agents du « non soi » par formation d'un complexe d'attaque membranaire permettant l'action cytolytique du complément sur la cellule cible)

- Dégranulation des mastocytes, éosinophiles et basophiles (via la libération de médiateurs préformés dont ceux de l'inflammation)

Ceci permet de comprendre comment les anticorps monoclonaux utilisés en thérapeutique fonctionnent. En effet, le mécanisme d'action dépend à la fois de la région Fab mais également de la région Fc. La liaison de la région Fab à sa cible permet, dans la majorité des cas, l'antagonisme pharmacologique de cette cible. Cette liaison est nécessaire mais n'est pas suffisante pour induire une action thérapeutique complète. C'est donc grâce à la région Fc qu'une action cytotoxique se produit : activation de la voie classique du complément (CDC), recrutement des cellules immunitaires et effectrices responsables de la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). Ainsi, un anticorps monoclonal peut, au travers de plusieurs mécanismes d'action, exercer son action thérapeutique.

Pour pouvoir distinguer l'origine des AcM, une nomenclature internationale a été réalisée. Tous les AcM utilisés en thérapeutique ont une DCI commune : suffixe -mab pour monoclonal antibodies. Le suffixe permet de distinguer la source/l'origine de l'Ac : « mo-mab » pour les Ac murins, « xi-mab » pour les Ac chimériques, « zu-mab » pour les Ac humanisés et « u-mab » pour les Ac totalement humains (tableau 10). La nomenclature tient également compte de la cible thérapeutique potentielle de l'Ac : il s'agit de la syllabe située avant la source (tableau 11). Le préfixe du nom de la molécule est déterminé par le laboratoire et est donc fantaisiste (79) (80).

Finalement, la nomenclature d'un AcM se construit de la manière suivante :

- **Préfixe fantaisiste-cible-origine-mab**
- Exemple Adalimumab : **Ada-lim-u-mab** (Adalimumab est donc un **AcM** humain ciblant le **système immunitaire**, plus précisément le **TNF**)

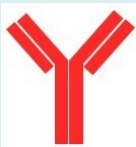



Concernant leur production, plusieurs découvertes se succèdent et sont à l'origine des différentes catégories : les AcM de première génération ou AcM murins, les AcM de deuxième génération avec les AcM chimériques puis AcM humanisés, enfin les AcM de troisième génération entièrement humaine.

En 1984, Georges Köhler et César Milstein obtiennent un prix Nobel pour le développement de la technique des hybridomes permettant la production d'anticorps monoclonaux entièrement murins. Cependant, l'utilisation des **AcM murins** chez l'Homme induit une xéno-immunisation avec apparition d'anticorps HAMA (Human Anti-Mouse Antibodies). Ce phénomène, en plus de diminuer l'efficacité de l'Ac, va former des complexes immuns responsables d'effets indésirables à titre de réaction allergique voir de choc anaphylactique (79). Ces découvertes sont donc la première étape vers le développement d'AcM humains en thérapeutique.

Pour pallier les problèmes d'immunogénicité des AcM murins, plusieurs techniques se sont succédé afin de créer des AcM plus humains. Dans un premier temps, sont créés **les AcM chimériques** qui sont humains à 60 % et possèdent deux origines : leur région variable (VH, VL en rouge sur la figure du tableau 10) est d'origine murine et la région constante (CH, CL en bleu sur la figure du tableau 10) d'origine humaine. Cependant, malgré une réduction de

l'immunogénicité par rapport aux AcM murins, elle reste toujours présente avec ces AcM chimériques. Grâce à la technique d'ADN recombinant qui consiste en la greffe des régions hypervariables (CDR) d'Ac murins aux Ig humaines, **les AcM humanisés** sont produits. Ainsi, ils sont à 90% humains et donc moins immunogènes que les AcM précédents. Enfin, sont produits les **AcM humains**. Ils sont 100% humains et sont obtenus grâce aux souris transgéniques ou par une technique de criblage haut débit appelée "phage display" (77) (80).

Tableau 10 : Tableau récapitulatif des différentes catégories AcM dans le RP

Type d'Ac	Schéma	Suffixe	% humain	Antigénicité	Molécules dans le RP
<b>Murins</b>		-momab	0	+++	<b>Pas de molécules dans le RP</b> Exemple d'AcM murin utilisé en transplantation : <u>Muromomab</u>
<b>Chimériques</b>		-ximab	60	+	<b><u>Infliximab</u> (REMICADE)</b>
<b>Humanisés</b>		-zumab	90	+/- 0	<b><u>Certolizumab</u> (CIMZIA) <u>Ixekizumab</u> (TALTZ)</b>
<b>Humains</b>		-umab	100	+/- 0	<b><u>Adalimumab</u> (HUMIRA) <u>Golimumab</u> (SIMPONI) <u>Secukinumab</u> (COSENTYX) <u>Ustekinumab</u> (STELARA)</b>

Légende : Origine murine en rouge et origine humaine en bleu ; source des schémas : (81)



Tableau 11 : Nomenclature des cibles des AcM utilisés (dans le RP en bleu)

<u>Syllabe</u>	<u>Cible</u>	<u>Exemples de molécule</u>
-li(m)	Système immunitaire	Infliximab Certolizumab Adalimumab Golimumab
-ki	Interleukine	Ixekizumab Secukinumab Ustekinumab
-o(s)	Os	Dénosumab
-vi(r)	Virus	Pavilizumab
-ba(c)	Bactérie	/
-le(s)	Infection	Bésilésomab
-ci(r)	Cardio-vasculaire	Bévacizumab
-mu(l)	Musculo-squelettique	/
-tu	Tumeurs diverses	Trastuzumab
-ne	Système nerveux	/

#### II.4.3.1.2. Un point sur les protéines de fusion

Parmi les protéines recombinantes utilisées en biothérapie, nous avons vu les anticorps monoclonaux. Il existe une autre catégorie de molécule : les protéines de fusion. Celles-ci correspondent à la fusion d'une protéine recombinante spécifique avec la partie constante Fc d'une immunoglobuline. Elles ont pour objectif de mimer un processus de régulation physiologique. Dans le RP, deux molécules sont utilisées : l'etanercept (ENBREL®) et l'abatacept (ORENCIA®).

L'etanercept est une protéine de fusion soluble et dimérique composée de deux copies du domaine extracellulaire du récepteur de type 2 du TNF (TNFR-2 ou p75) associée à la portion Fc d'une immunoglobuline G1 humaine. La molécule agit comme un antagoniste du TNF car elle mime partiellement l'effet du TNFR-2.

L'abatacept est également une protéine recombinante humaine composée des domaines extracellulaires du CTLA-4 fusionnés au domaine Fc modifié d'une IgG1.

#### II.4.4. Différentes cibles thérapeutiques des biomédicaments utilisés dans le RP

La recommandation 6 de l'EULAR dit : « Après échec ou intolérance à un csDMARD chez les patients avec arthrite périphérique, il est recommandé de débiter un traitement par bDMARD.

La recommandation ne fait pas de distinction entre les anti-TNF $\alpha$ , IL-12/23i et IL-17i. L'habitude de prescription est bien souvent un anti-TNF, et les anti-TNF sont efficaces sur toutes les manifestations du RPso. » (53).

#### **II.4.4.1. L'action cytokinique**

Les cytokines sont de véritables interlocuteurs entre les cellules. En effet, ces protéines permettent la communication entre les cellules notamment lors d'une agression. Ce sont des médiateurs cellulaires libérant leur message via des récepteurs spécifiques. Or, le RP correspond à une inflammation chronique avec déséquilibre entre cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. Deux cytokines majeures de la réaction inflammatoire, le TNF $\alpha$  et l'IL-1, expliquent la thérapeutique. En effet, dans la prise en charge du RP, sont ciblés le TNF $\alpha$ , IL-17 ainsi que le complexe IL-12 et IL-23.

##### **II.4.4.1.1. Les anti-TNF $\alpha$ (77), (82)**

Le TNF $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor Alpha) est une cytokine pro-inflammatoire pléiotropique, c'est-à-dire produite par de nombreux types de cellules (macrophages, monocytes, mastocytes, lymphocytes T, neutrophiles, cellules endothéliales, fibroblastes et ostéoclastes) dont le rôle dans le RP est démontré. En effet, des taux élevés de TNF $\alpha$  produits par les lymphocytes T circulants et les macrophages ont été mis en évidence au niveau articulaire et cutané. Le TNF $\alpha$  existe sous forme soluble ou transmembranaire et se lie à deux types de récepteurs le TNFR1 (ou p55, CD120a) et le TNFR2 (ou p75, CD120b) (83), (84).

Cinq molécules sont utilisées comme anti-TNF $\alpha$  dans le traitement du RP : l'adalimumab, le golimumab, le certolizumab, l'infliximab et l'etanercept.

Il s'agit de la classe de biothérapie la plus prescrite car la plus ancienne et dont les essais ont montré d'excellents résultats cliniques dans le RP dans différents domaines tels que le ralentissement de la progression radiographique, l'amélioration au niveau des extrémités mais également la qualité de vie. Nous pouvons citer par exemple : l'etanercept (Mease et al 2000, 2003), l'infliximab (Mease et al 2004 ; Antoni et al 2003 ; Antoni, Kavanaugh, et al 2005 ; Antoni, Krueger, et al 2005) et l'adalimumab (Mease et al 2005a, 2005b ; Mease, Sharp, et al 2005). Ainsi, la place des anti TNF $\alpha$  dans l'arsenal thérapeutique du RP est très importante (85).

Les anti-TNF $\alpha$  sont donc indiqués dans le traitement de fond du RP actif et évolutif chez l'adulte, en seconde intention lorsque la réponse à un précédent traitement par DMARD a été inadéquate. Ils peuvent s'administrer en monothérapie ou en association au MTX.

- **Mécanisme d'action des anti TNF $\alpha$  (77)**

Ces molécules vont permettre de neutraliser le TNF $\alpha$  soit directement (c'est le cas des AcM) ou, dans le cas de l'etanercept, en mimant sa cible : le récepteur TNFR2.

En effet, l'adalimumab, le golimumab et l'infliximab vont avoir pour cible le TNF $\alpha$  soluble et membranaire. Ainsi, ils vont bloquer l'interaction avec les récepteurs cellulaires (TNFR1 et 2)

ce qui inhibe l'activation de la voie NFκB et donc la synthèse des cytokines pro-inflammatoires. Enfin, la cascade inflammatoire est bloquée.

Le certolizumab a la particularité d'être uniquement constitué du fragment Fab (impliqué dans la reconnaissance de l'Ag) donc l'absence du fragment Fc implique que cette molécule ne peut pas activer le CDC ou ADCC. De plus, il s'agit d'une molécule dite pégylée modifiant les propriétés physico-chimiques du certolizumab. La pégylation consiste à coupler la molécule d'intérêt au polyéthylène glycol permettant une élimination de la molécule retardée et une demi-vie augmentée.

L'etanercept est un récepteur soluble du TNFα. Cette protéine de fusion sous forme de dimère se constitue du récepteur TNFR 1 (p75), du TNF couplé au domaine Fc d'une IgG1 humaine. Contrairement aux récepteurs solubles physiologiques qui sont monomériques, l'etanercept est dimérique ce qui lui confère une affinité supérieure. Il inhibe compétitivement la liaison du TNFα sur sa cible cellulaire, bloquant ainsi la cascade inflammatoire.

- **Administration et posologie (77), (86)**

L'administration d'AcM ne peut se faire per os, une administration par voie IV (seule voie d'administration pour l'infliximab) ou sous-cutanée est nécessaire. La forme stylo permet l'auto-administration par les patients.

Ces molécules, du fait de leur hydrophilie et de leur haut poids moléculaire, ont un volume de distribution (Vd) tissulaire assez faible (2,5-5 L). La pégylation du certolizumab augmente ce volume de distribution et l'etanercept aurait un Vd supérieur (10 L).

Les paramètres pharmacocinétiques des molécules expliquent leur schéma d'administration. En effet, le tableau 12 nous montre que l'etanercept a une demi-vie plus courte (3 jours) d'où une administration plus fréquente qu'avec les autres molécules.

Concernant le mode d'administration et la posologie des anti-TNFα indiqués dans le RP, ils diffèrent selon la molécule :

- **Infliximab REMICADE®** (figure 21) est un AcM chimérique (terminaison en -ximab) qui se présente sous la forme d'une solution injectable en IV uniquement. Il s'agit d'un médicament réservé à l'usage hospitalier et n'est donc pas disponible en ville. REMICADE® doit être administré soit en association avec le méthotrexate, ou seul chez les patients qui ont montré une intolérance au MTX (ou en cas de contre-indication de ce dernier). La posologie est de 5 mg/kg en perfusion intraveineuse (2 heures), suivie par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion. Puis, l'administration se fera toutes les 8 semaines (tableau 12).
- **Certolizumab CIMZIA®** s'administre sous forme de solution injectable en SC. Il s'agit d'un AcM humanisé (terminaison en -zumab) couplé au polyéthylène glycol (PEG) (figure 21). La posologie est la suivante (tableau 12) (87) :
  - Dose de charge à la dose initiale de 400 mg qui correspond à 2 injections de 200 mg, à 0,2 et 4 semaines
  - Dose d'entretien : 200 mg toutes les 2 semaines ou possibilité d'une dose de 400 mg toutes les 4 semaines

- **Adalimumab HUMIRA®** s'administre sous forme de solution injectable en sous-cutanée (SC). Il s'agit d'un AcM totalement humain (figure 21). La posologie chez l'adulte est d'une injection de 40 mg en SC toutes les deux semaines (tableau 12) (88).
- **Golimumab SIMPONI®** comme l'adalimumab, est un AcM humain se présentant sous la forme d'une solution injectable en SC d'IgG1 humain (figure 21). La posologie est de 50 mg tous les mois à la même date chaque mois (tableau 12) (89).
- **Etanercept ENBREL®** contrairement aux autres, anti-TNF $\alpha$  est une protéine de fusion comprenant le récepteur p75 du TNF couplé au domaine Fc d'une IgG1 humaine (figure 22). Sa posologie est de 25 mg administré deux fois par semaine ou de 50 mg administrés une fois par semaine (tableau 12) (90).

Les données disponibles sur l'ensemble de ces molécules suggèrent une réponse clinique dans les 12 semaines de traitement (12 à 14 semaines pour le golimumab). En cas de non-réponse ou de réponse partielle, le prescripteur devra reconsidérer l'intérêt du traitement et envisager soit sa poursuite, soit son arrêt.

Tableau 12: Résumé des paramètres pharmacocinétique et de la posologie des anti-TNF $\alpha$   
Source : (86)

Molécule	Type d'Ac	Mode d'administration et posologie	Paramètres pharmacocinétiques	
			Tmax	T ½
<b>Infliximab</b>	IgG1 chimérique Portion Fab murine	IV 3-10 mg/kg, puis 3-5 mg/kg toutes les 8 semaines		9-12 j
<b>Adalimumab</b>	IgG1 Humain recombinant	SC 40 à 80 mg/semaine	5 j	10-20 j
<b>Golimumab</b>	IgG1 Humain recombinant	SC 50 mg une fois par mois	2-6 j	9-15 j
<b>Certolizumab</b>	Fragment Fab' d'Ac humanisé recombinant conjugué au polyéthylène glycol	SC 400 mg 1 semaine sur 2	2-7 j	14 j
<b>Etanercept</b>	Protéine de fusion recombinante Récepteur soluble	SC 25 mg 2 fois par semaine Ou 50 mg/semaine	48 h	3 j

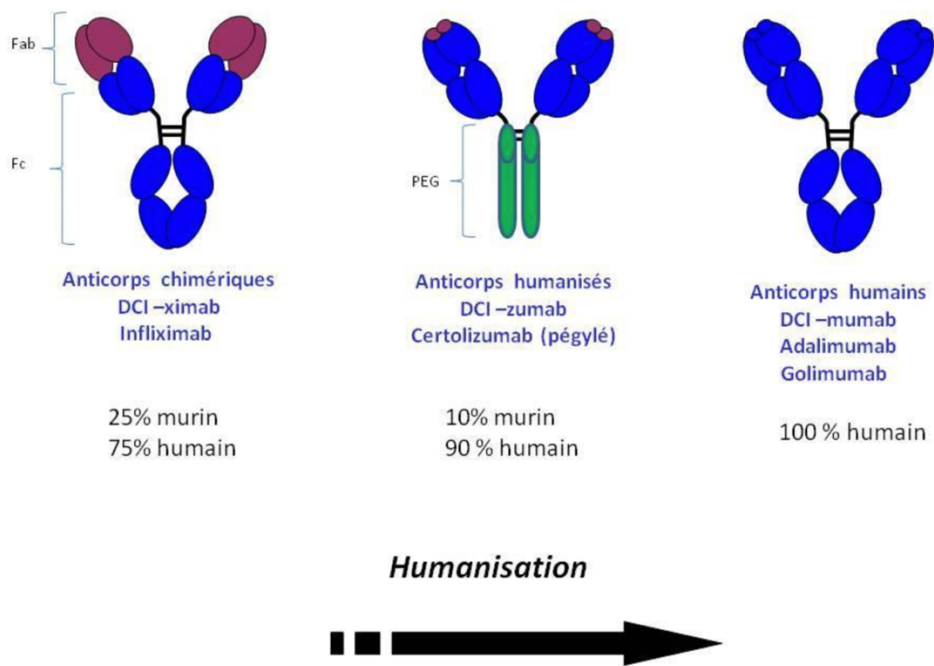


Figure 21: Structure de trois AcM anti-TNF $\alpha$   
Source : (86)

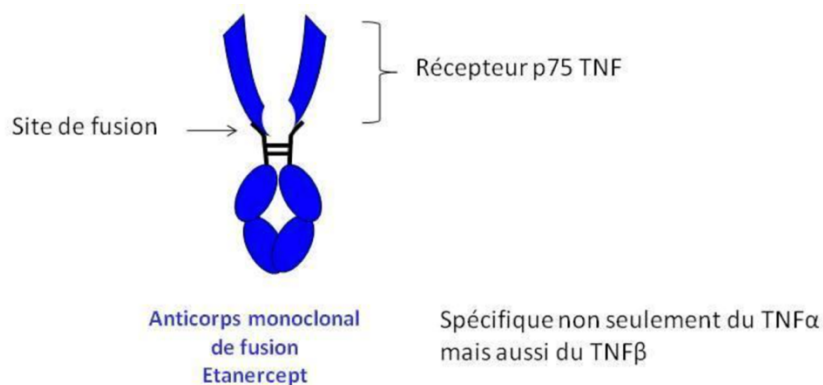


Figure 22 : Schéma structurel d'etanercept  
Source : (86)

- **Les contre-indications et interactions médicamenteuses**

Par leur mécanisme d'élimination particulier, ces molécules sont peu sujettes aux interactions pharmacocinétiques. La plupart des médicaments subissent une élimination rénale et/ou hépatique, pour ces molécules l'élimination est différente. En effet, elles sont éliminées de l'organisme par captation cellulaire : une part des AcM est dégradée par les lysosomes après captation par endocytose et d'autre part par le phénomène d'immunogénicité par production d'anticorps dirigés contre les anti-TNF $\alpha$  reconnu comme du non-soi (l'immunogénicité diminue lors d'association avec un traitement immunosuppresseur comme le méthotrexate) (86).

Les interactions médicamenteuses sont donc de l'ordre pharmacodynamique par addition d'effets indésirables. Il est déconseillé d'associer les anti-TNF $\alpha$  entre eux du fait de la majoration de l'immunodépression. Mais ils sont également déconseillés avec d'autres médicaments biologiques comme l'abatacept (protéine de fusion également indiquée dans le RP), l'anakinra ou le canakinumab en raison du risque infectieux, de neutropénie et de majoration de l'immunodépression qui a été rapporté lors des essais cliniques sur l'etanercept. Du fait du risque de maladie vaccinale généralisée potentiellement grave lors de l'association avec les vaccins vivants atténués (fièvre jaune, BCG), ils sont formellement contre-indiqués pendant le traitement, mais également dans les 3 mois qui suivent l'arrêt de l'anti-TNF $\alpha$  (91).

#### **II.4.4.1.2. Les anti- IL17**

La découverte de la cytokine pro-inflammatoire IL-17 et des cellules Th17 a permis la mise sur le marché de traitements. La famille de l'IL-17 se compose de plusieurs interleukines, dont les six principales : IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E et IL-17F.

Les deux molécules utilisées actuellement dans le traitement du RP ciblent uniquement IL-17A. Il s'agit du sécukinumab et de l'ixekizumab. Cependant, le bimekizumab est en cours d'essai pour sa bispécificité avec une action à la fois sur IL-17A et IL-17F ce qui bloquerait totalement leur récepteur commun.

Comme pour le TNF qui peut se lier à plusieurs récepteurs (TNFR-1 et TNFR-2), les cytokines de la famille de l'IL-17 peuvent également se lier à différents récepteurs et un récepteur peut fixer plusieurs cytokines.

L'IL-17A et IL-17F sont importantes dans la pathogenèse de la maladie inflammatoire. En effet, elles agissent sur différentes cellules : les cellules endothéliales, fibroblastes, macrophages, chondrocytes et ostéoblastes. Ceci entraîne une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, GM-CSF, G-CSF). De plus, ces cytokines sont également responsables de la dégradation du cartilage par des enzymes, et de la destruction osseuse via l'activation ostéoclastique. Ainsi, la chronicité de l'inflammation est entretenue par la production prolongée des médiateurs inflammatoires. De plus, il existe une interaction synergique entre IL-17 et les cytokines pro-inflammatoires comme le TNF. L'IL-17 est aussi pourvoyeuse de thrombose par son action sur les cellules endothéliales. Cet effet peut expliquer le risque cardio-vasculaire généralement associé aux maladies inflammatoires (figure 23).

Parmi les nombreuses cellules capables de produire cette IL-17, la cellule Th17 est la principale source. Il existe un équilibre entre ces Th17 et les lymphocytes T régulateurs (TReg) constituant l'homéostasie immunitaire. Lorsque les TReg sont déficitaires, la différenciation des cellules Th17 est engagée, entraînant la production de cytokines pro-inflammatoires : IL-17A, IL-17F, IL-21 et IL-22.

La concentration en IL-17 explique deux phénomènes : un déficit peut être responsable d'infections bactériennes et/ou fongiques alors qu'en excès elle peut provoquer des maladies inflammatoires chroniques (dont le RP). Ainsi, le traitement par anti IL-17 va jouer à la fois un rôle bénéfique sur l'inflammation mais permet aussi d'expliquer le risque infectieux de ce traitement (92).

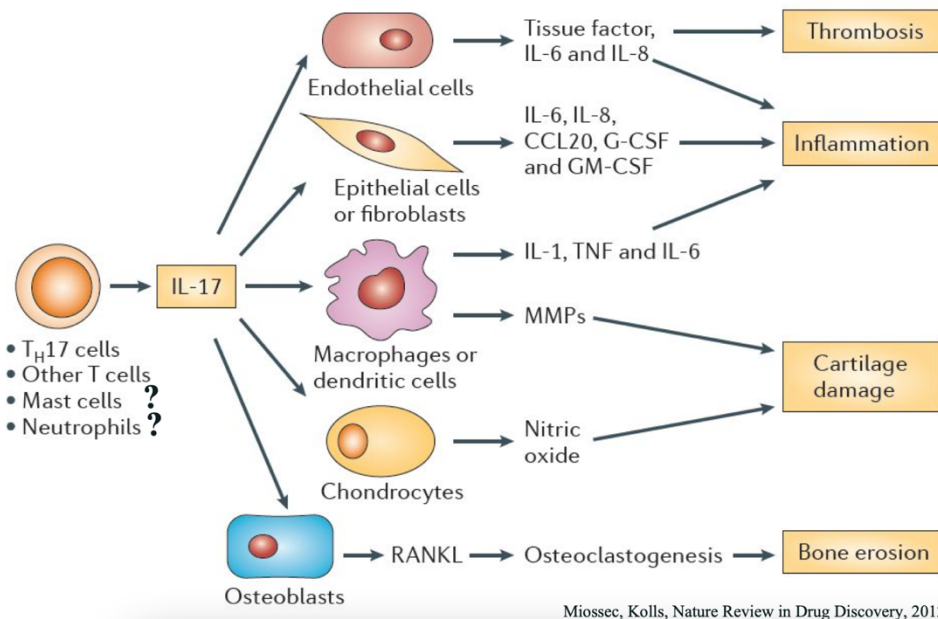


Figure 23 : Effets de l'IL-17 sur l'inflammation  
Source : (93)

### • Indication dans les RP

Ces deux anti IL-17, le sécukinumab et l'ixekizumab, sont indiqués seuls ou en association avec le méthotrexate. Tout comme les anti-TNF $\alpha$ , ils sont indiqués dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs).

### • Mécanisme d'action des anti-IL17 (77)

Le sécukinumab et l'ixekizumab sont des AcM IgG1 humains qui se lient sélectivement à l'IL-17A pour inhiber son interaction avec son récepteur exprimé à la surface de différentes cellules dont les kératinocytes et les tissus synoviaux. Dans le psoriasis cutané, les cellules dendritiques produisent des cytokines activant les Th17. Comme vu précédemment, ces lymphocytes Th17 sécrètent l'IL-17 et l'IL-22 responsables de la lésion cutanée du psoriasis et de l'inflammation. Des concentrations élevées d'IL-17A ont été impliquées dans la pathogenèse du psoriasis en favorisant la prolifération et l'activation des kératinocytes. La neutralisation de l'IL-17A par les anti-IL 17 inhibe ces actions. Dans le RP, l'IL-17A est responsable de l'inflammation mais également des lésions et du remodelage au niveau des articulations et des enthèses.

### • Une molécule d'avenir : le bimékizumab

Par sa bispécificité intéressante sur la neutralisation de l'IL-17A et de l'IL-17F, le bimékizumab constitue une nouvelle approche thérapeutique potentielle dans le traitement du RP actif.

Des études sont en cours de réalisation pour évaluer le profil de tolérance, l'efficacité et l'innocuité du bimékizumab chez les sujets atteints d'arthrite psoriasique active. Néanmoins,

les résultats de l'étude randomisée BE ACTIVE de phase 2b sont encourageants. La plupart des effets indésirables rapportés étaient légers à modérés (rhinopharyngites, infections des voies respiratoires supérieures, candidoses oropharyngées, augmentation des enzymes hépatiques par exemple). Quelques effets indésirables graves se sont produits, imposant l'arrêt du traitement mais aucun décès n'est survenu au cours de cette étude. Des études de phase 3 sont en cours actuellement (94).

Dans le psoriasis en plaque modéré à sévère, les études sur le bimékizumab ont prouvé une efficacité et des effets indésirables semblables aux autres biothérapies déjà disponibles (études BE READY, BE VIVID et BE SURE). Depuis le 20 août 2021 il a obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans toute l'Union européenne sous le nom de spécialité BIMZELX® (95).

- **Administration et posologie (77)**

**Le secukinumab COSENTYX®** se présente sous la forme d'une solution injectable pour administration SC. Pour les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère concomitant au RP, ou qui répondent de façon inadéquate aux anti-TNF $\alpha$ , la dose recommandée est de 300 mg en injection sous-cutanée, administrée toutes les semaines durant un mois en traitement d'initiation, puis tous les mois en traitement d'entretien. Pour les autres patients, la dose recommandée est de 150 mg en injection sous-cutanée, administrée aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4 en traitement d'initiation, puis tous les mois en traitement d'entretien. Selon la réponse clinique, la posologie peut être augmentée à 300 mg (tableau 13).

Une réponse clinique est généralement obtenue dans les 16 semaines de traitement. Si aucune réponse clinique n'est atteinte dans ces 16 semaines de traitement, un arrêt du traitement est envisagé. En cas de réponse partielle, il est recommandé de poursuivre le traitement afin d'obtenir une éventuelle réponse clinique (96).

**L'ixekizumab TALTZ®** se présente également sous la forme d'une solution injectable pour administration SC. Il s'agit d'un AcM produit à partir d'IgG4 humanisée. La posologie est de 160 mg en injection sous-cutanée (deux injections de 80 mg), suivie d'une injection de 80 mg toutes les 4 semaines. Chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique avec un psoriasis en plaques modéré à sévère concomitant, la posologie recommandée est identique à celle du traitement du psoriasis en plaques, c'est-à-dire 160 mg en injection sous-cutanée (deux injections de 80 mg), suivie de 80 mg (une injection) toutes les 2 semaines jusqu'à la 12<sup>ème</sup> semaine, puis d'une dose d'entretien de 80 mg toutes les 4 semaines (tableau 13). Un arrêt de traitement est envisagé en cas de non-réponse clinique au bout de 16 à 20 semaines de traitement. En cas d'amélioration de la pathologie partielle, la poursuite du traitement au-delà des 20 semaines est recommandée (97).



Tableau 13: Synthèse des anti-IL17 disponibles dans le RP

Molécule et Princeps	Type d'Ac	Mode d'administration et posologie	Demi-vie d'élimination (T ½)
<b>Secukinumab</b> <b>COSENTYX®</b>	IgG1 humain	<p style="text-align: center;"><b>SC</b></p> <p>1) Psoriasis concomitant/ réponse inadéquate aux anti-TNF<math>\alpha</math>:  <u>Induction</u> : 300 mg aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4  <u>Schéma d'entretien</u> : 300 mg/4 semaines</p> <p>2) Pour les autres patients :  <u>Induction</u> : 150 mg aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4  <u>Schéma d'entretien</u> : 150 ou 300 mg/4 semaines</p>	27 jours
<b>Ixekizumab</b> <b>TALTZ®</b>	IgG4 humanisée	<p style="text-align: center;"><b>SC</b></p> <p><u>Induction</u> : 160 mg puis 80 mg toutes les 2 semaines pendant 12 semaines  <u>Schéma d'entretien</u> : 80 mg /4 semaines</p>	13 jours

#### II.4.4.1.3. L'anti-IL12/IL23 et la piste des anti-IL23

L'IL-12 et l'IL-23 sont des cytokines pro-inflammatoires sécrétées par les cellules présentatrices d'antigène (macrophages et cellules dendritiques). Elles ont chacune un rôle : l'IL-12 stimule les cellules NK et permet la différenciation des LTCD4+ en Th1 alors que l'IL-23 conduit à la différenciation en Th17. La découverte de l'axe IL-23/Th17 dans la physiopathologie de la maladie psoriasique a permis le développement des anti-IL12/IL23.

- **Place et indication dans le RP**

Pour rappel, l'EULAR recommande : « Chez les patients avec arthrite périphérique et réponse inadéquate à au moins un csDMARD, un bDMARD doit être débuté ; en cas d'atteinte cutanée pertinente, un inhibiteur de l'IL17 ou de l'IL-12/23 est préféré » (53). En effet, les anti-TNF $\alpha$  étant connus depuis une quinzaine d'années, ils sont le plus souvent prescrits par habitude. Or, les recommandations ne font pas de distinctions entre les classes, les anti-IL17 et les anti-IL12/23 étant même plus efficaces en cas d'atteinte cutanée concomitante.

Depuis 2014, la Commission de la transparence a admis la place de l'ustekinumab STELARA®, déjà indiqué dans le psoriasis cutané, dans l'indication du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte (plus ou moins en association au MTX) en cas de réponse inadéquate à un précédent traitement de fond par csDMARD (98).

Concernant les anti-IL 23, ils émergent peu à peu dans le rhumatisme psoriasique. Même si l'indication dans le psoriasis s'est développée, des études sont en cours pour prouver la place de cette classe dans le traitement de fond du RP. En effet, le guselkumab TREMFYA® a obtenu l'extension d'AMM en novembre 2020 dans l'indication du RP actif de l'adulte en tant que traitement de 2e ligne ou de 3e ligne après échec d'une 1ere ligne de traitement par un traitement de fond conventionnel. De plus, la commission de transparence de la HAS a émis un avis favorable quant au remboursement dans cette indication que récemment (19 mai 2021) (99). Le risankizumab SKYRIZI®, quant à lui n'est remboursable que dans l'indication du psoriasis en plaques chronique sévère. Son remboursement dans l'indication du RP est à l'étude.

Les résultats encourageants de l'étude randomisée de phase 2b sur l'efficacité et la sécurité du tildrakizumab, a conduit à la réalisation d'études de phase 3 en cours (INSPIRE 1, INSPIRE 2 et INSPIRE LTE) (100).

- **Mécanisme d'action de l'anti-IL12/IL-23 et des anti-IL23**

L'**ustekinumab STELARA®** est un AcM entièrement humain (IgG1) dirigé contre la sous unité p40 commune à l'IL-12 et l'IL-23, deux cytokines pro inflammatoires impliquées dans la maladie psoriasique. Cette molécule va empêcher la p40 de se lier au récepteur protéique IL-12Rβ1 exprimé à la surface de cellules immunitaires (NK, LT) (figure 24). Ainsi, elle bloque les voies Th1 et Th17 impliquées dans la physiopathologie des maladies inflammatoires telles que la maladie psoriasique (RP et psoriasis), la maladie de Crohn ou la RCH (77),(98).

Le **guselkumab TREMFYA®** et le **risankizumab SKYRIZI®** sont deux molécules ciblant la sous unité p19 de l'IL-23 (figure 24). En inhibant la liaison de l'IL-23 à son récepteur spécifique, ces molécules inhibent ainsi la voie de signalisation cellulaire de l'IL-23 et la libération de cytokines pro-inflammatoires.

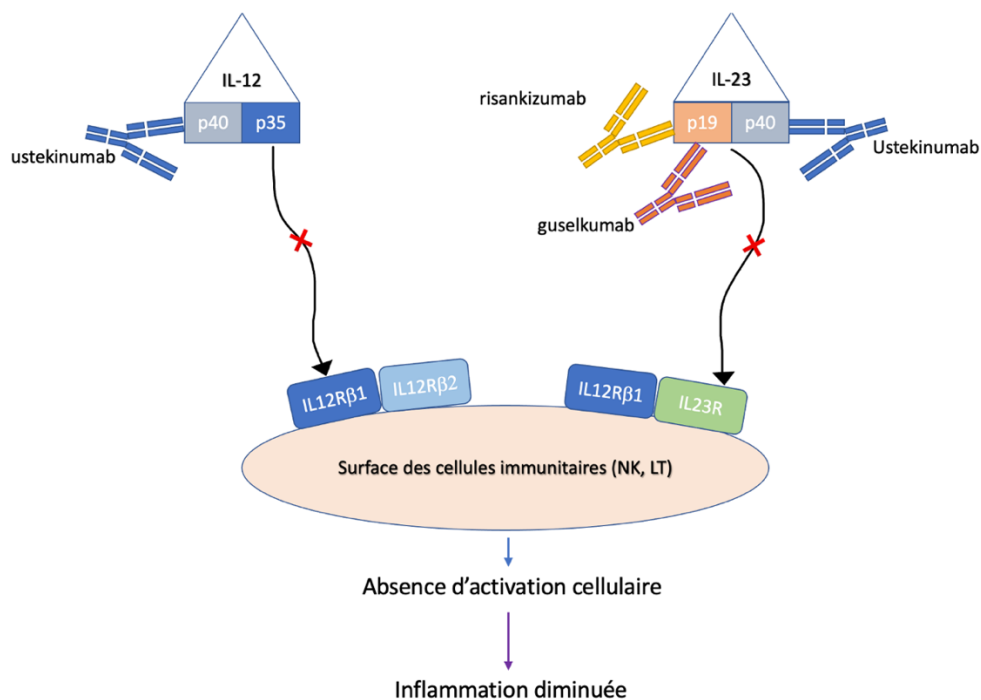


Figure 24: Schéma du mécanisme d'action des anti-IL23 et de l'anti-IL12/IL23

- **Administration et posologie de l'ustekinumab (tableau 14)**

L'ustekinumab STELARA® s'administre en SC à la dose initiale de 45 mg renouvelée 4 semaines plus tard, puis toutes les 12 semaines. Une dose de 90 mg est recommandée chez les patients de plus de 100 kg (meilleure efficacité du traitement). En absence de réponse thérapeutique après 28 semaines de traitement, un arrêt est envisagé.

Le guselkumab TREMFYA® est un AcM IgG1 humain s'administrant en SC à la posologie de 100 mg aux semaines 0 et 4 puis à la dose d'entretien de 100 mg toutes les 8 semaines ou toutes les 4 semaines en cas de risque élevé de lésion articulaire. Si au bout de 24 semaines de traitement, le patient ne présente pas de réponse thérapeutique, un arrêt de traitement est recommandé (101).

Le risankizumab SKYRIZI® est un AcM IgG1 humanisé à administration SC. Le schéma posologique comporte une phase initiale à la dose de 150 mg à renouveler 4 semaines après, puis 150 mg toutes les 12 semaines en traitement d'entretien. Un arrêt sera envisagé en cas d'absence de réponse de traitement au-delà de 16 semaines (102).

Tableau 14 : Synthèse des anti-IL12/IL23 ayant l'indication dans le RP

Classe	Molécule et princeps	Type d'Ac	Mode d'administration et posologie	Demi-vie d'élimination
Anti-IL12/IL23	Ustekinumab STELARA®	IgG1 humain	<p><b>SC</b></p> <p><u>Induction</u> : 45 mg à S0 puis S4</p> <p><u>Schéma d'entretien</u> : 45 ou 90 mg/ 12 semaines</p>	21 jours
Anti-IL23	Guselkumab TREMFYA®	IgG1 humain	<p><b>SC</b></p> <p><u>Induction</u>: 100 mg S0 et S4</p> <p><u>Schéma d'entretien</u> : 100 mg/ 8 ou 4 semaines</p>	17 jours
	Risankizumab SKYRIZI®	IgG1 humanisé	<p><b>SC</b></p> <p><u>Induction</u> : 150 mg à S0 et S4</p> <p><u>Schéma d'entretien</u> : 50 mg /12 semaines</p>	28 jours

#### **II.4.4.2. L'action cellulaire**

L'action cellulaire passe par la modulation de la voie d'activation des CD28 des lymphocytes T avec l'**Abatacept ORENCIA®** (77),(103).

Il s'agit d'une protéine de fusion composée du domaine extracellulaire du CTLA-4 couplé à la partie Fc modifiée d'une IgG1 humaine. Cette molécule inhibe le signal de costimulation CD80/86 nécessaire aux lymphocytes T exprimant CD28 pour être activé et entraîner une inflammation.

L'ORENCIA® est indiqué (seul ou association avec MTX) pour le traitement du RP actif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement antérieur par DMARD incluant le MTX a été inadéquate, et pour lequel une thérapie systémique additionnelle pour les lésions cutanées psoriasiques n'est pas requise. Cependant, à ce jour et dans cette indication, l'abatacept n'est pas remboursé par la sécurité sociale car aucune demande du laboratoire n'a été sollicitée.

Sous forme SC, l'abatacept s'administre toutes les semaines à la dose de 125 mg (sans dose de charge).

#### **II.4.5. Les particularités communes et spécifiques de ces traitements**

Nous allons nous intéresser aux examens nécessaires pour l'instauration du traitement, aux effets indésirables que peuvent engendrer ces traitements et les contre-indications qui en découlent.

##### **II.4.5.1. Bilan pré-thérapeutique à l'initiation du traitement et suivi du traitement (104),(105)**

Avant la prescription d'un biomédicament, un bilan pré-biothérapie sera réalisé systématiquement. Il dépend de la biothérapie choisie, de la pathologie et ses comorbidités et du profil du patient (âge, femme en âge de procréer, activité professionnelle par exemple). Il se divise en un interrogatoire, un examen clinique et des examens complémentaires qui permettent de détecter d'éventuelles contre-indications des biothérapies.

Les examens complémentaires à réaliser en première intention sont :

- l'hémogramme : NFS et plaquettes
- l'électrophorèse des protéines
- un bilan hépatique complet (dosage des transaminases)
- éventuellement le bilan lipidique (cholestérol total, LDL, HDL, triglycérides)
- les sérologies hépatites B, C et VIH
- la recherche de facteurs antinucléaires (anticorps anti-ADN natif)
- la détermination du statut tuberculique : IDR (intradermoréaction à la tuberculine) et radiographie thoracique

En seconde intention, seront discutés en fonction de la clinique : le dépistage néoplasique, la recherche de foyers infectieux et le bilan cardiologique.

Le dépistage néoplasique intègre les recommandations nationales en vigueur dans la population générale. Il repose sur le dépistage de divers cancers :

- le cancer colorectal sera recherché particulièrement si le patient a plus de 50 ans ou s'il présente des antécédents ;
- le cancer de la prostate si nécessaire ;
- les cancers gynécologiques (frottis cervico-vaginal) et la mammographie en fonction de l'âge et des facteurs de risques individuels ;
- un bilan dermatologique peut être discuté en cas de facteurs de risques comme des antécédents de PUVAthérapie dans le traitement d'un psoriasis cutané notamment, ou en cas d'expositions professionnelles (par exemple l'exposition aux UV, l'arsenic, aux hydrocarbures aromatiques polycycliques contenus dans le goudron) ;
- un bilan ORL et pulmonaire en cas de tabagisme, d'alcoolisme ou d'exposition professionnelle. De manière générale, il est nécessaire de dépister le tabagisme et de proposer une consultation de sevrage.

La recherche de foyers infectieux peut se révéler nécessaire. Elle repose sur l'examen buccodentaire qui peut s'accompagner de soins si nécessaire, de bandelette urinaire complétée par ECBU si besoin.

Enfin, le bilan cardiologique peut être discuté (ECG, échographie cardiaque) si le rhumatologue le juge nécessaire après l'interrogatoire et l'auscultation.

D'autres examens complémentaires visant à rechercher les éléments prédictifs d'une réponse thérapeutique aux biothérapies peuvent s'ajouter. Ils dépendent en grande partie du patient et de son rhumatisme. Il s'agit notamment des signes d'activité biologique (tels que la VS et/ou CRP), les signes cliniques (nombre d'articulations gonflées par exemple), les signes de gravités de la maladie (destructions articulaires) et les éléments influençant la réponse comme l'obésité. D'autre part, les facteurs prédictifs d'une réponse thérapeutique peuvent dépendre de la biothérapie en elle-même. En effet, actuellement la piste du suivi thérapeutique pharmacologique est en cours. Il met en lien la réponse clinique et la forte variabilité pharmacocinétique de ces traitements.

Le suivi thérapeutique concernant l'efficacité et la tolérance est à la fois biologique et clinique. Il est primordial aux vues des effets indésirables et des risques des biothérapies notamment le risque infectieux. L'efficacité est évaluée par le rhumatologue prescripteur qui peut utiliser les scores vus dans la partie sur l'évaluation de l'activité de la maladie : l'évaluation des articulations et des enthèses (NAD, NAG) ou le score composite DAPSA, EVA, l'impact sur la qualité de vie (HAQ-DI) par exemple.

Le suivi doit également intégrer les comorbidités associées pouvant nécessiter l'orientation vers d'autres spécialistes.

Des examens complémentaires pour le suivi de la biothérapie peuvent être demandés. Ils reprennent les examens vus en première intention (hémogramme, bilan lipidique, ASAT/ALAT) mais aussi la CRP/VS pour suivre l'inflammation chronique du RP. La fréquence NFS, VS, CRP, ASAT, ALAT se fera tous les 1 à 3 mois.

En conclusion, ces examens ne sont pas dénués de sens. Ils permettent de préparer le traitement et le malade, d'évaluer les potentiels risques afin de prescrire le médicament le plus adapté en ayant toujours en tête : « le bon médicament au bon patient ». Ils permettent alors de réunir des conditions plus sereines, pour le rhumatologue prescripteur et le patient. Une question se pose alors, quels sont les risques de ces traitements ?

#### II.4.5.2. Effets indésirables des biothérapies (106), (107), (108), (96), (97), (109)

Comme tous médicaments, les biothérapies ne sont pas dénuées d'effets indésirables. Des fiches pratiques sont mises en place par le CRI (Club Rhumatismes et Inflammations) et permettent d'aider à la prescription et au suivi des différentes classes thérapeutiques disponibles pour le traitement notamment des maladies rhumatismales et inflammatoires. Elles sont rédigées et mises à jour par un comité d'experts pluridisciplinaires (dermatologue, hépatogastroentérologue, rhumatologue, interniste) (110).

En effet, du fait de leur mode d'administration sous-cutanée, le traitement par biothérapies peut être à l'origine de **réactions locales** au site d'injection : douleur, rougeur, gonflement, prurit. Elles sont plus fréquentes avec les anti-TNF $\alpha$  et l'ixekizumab mais sont peu fréquentes et modérées avec le sécukinumab, l'ustekinumab et l'abatacept.

**Le risque infectieux** fait également partie des effets indésirables fréquents et bien connus des biothérapies. Il s'explique par le fait que ces traitements vont diminuer l'activité du système immunitaire entraînant une immunosuppression pouvant être à l'origine d'infections bactériennes, virales voire opportunistes. Ce risque infectieux est plus important la première année de traitement.

Les infections les plus fréquentes avec les anti-TNF $\alpha$  et l'abatacept sont les sinusites, les pneumopathies et les infections urinaires. A noter, un risque d'exacerbation et d'infection bronchique sous abatacept chez les patients BPCO a été identifié. Le sécukinumab (COSENTYX®) est fréquemment responsable d'infections légères à modérées ne nécessitant pas d'interruption de traitement. Il s'agit principalement d'infections respiratoires des voies hautes telles que la rhinopharyngite ainsi que des infections cutanéomuqueuses non graves à Candida. Avec l'ixekizumab (TALTZ®) des infections des voies respiratoires supérieures, des candidoses buccales, des conjonctivites et des infections fongiques à dermatophytes ont été fréquemment rapportées.

Toutes ces infections sont généralement peu graves mais peuvent engager le pronostic vital dans certains cas : réactivation d'une tuberculose latente par exemple. A noter que les études cliniques n'ont rapporté aucune augmentation de la sensibilité à la tuberculose sous COSENTYX®, néanmoins les recommandations sont les mêmes que pour les autres molécules.

La prévention repose dans un premier temps sur la recherche de ce risque infectieux en amont du traitement : présence d'une tuberculose latente, virus de l'hépatite, VIH mais également examen bucco-dentaire (*Cf partie sur le bilan pré-thérapeutique*). Cette prévention passe également par la vaccination qui est fortement recommandée à cette catégorie de patient (*Cf partie sur la vaccination*).

Il est donc très important que le patient ait intégré cette notion de risque infectieux et qu'il signale toute fièvre, tout symptôme ou toute situation évocatrice d'une infection à son médecin. Dans le cas d'une infection en cours, le patient ne doit pas prendre son traitement.

Concernant le **risque néoplasique**, une large méta-analyse a été faite par l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Cette analyse s'est basée sur les données individuelles de patients provenant de tous les essais contrôlés randomisés (74 en tout) des anti-TNF $\alpha$  disponibles à l'époque : deux anticorps monoclonaux (l'adalimumab et l'infliximab) et la protéine de fusion (l'etanercept). Ce travail met en évidence une absence de sur-risque de cancer lié aux anti-TNF $\alpha$  en dehors des cancers cutanés non-mélanomes (111).

Cependant, le sur-risque de cancer cutané (non-mélanome) sous anti-TNF $\alpha$  (basocellulaire et spinocellulaire) a été confirmé notamment par la méta-analyse de quatre registres (112). Une surveillance est renforcée pour les patients anciennement traités par PUVAthérapie (à partir d'une dose cumulée de 2 500 joules) dans le cadre du psoriasis cutané notamment car c'est une maladie souvent associée au RP.

Concernant le STELARA® (ustekinumab), il ne semble pas y avoir d'augmentation de l'incidence des cancers solides ni de néoplasies cutanées dans le cas du traitement du RP (113).

Les données de la littérature concernant le risque néoplasique au cours du traitement du RP par IL-17 sont limitées, mais il ne semble pas exister de sur-risque de cancer solide ni cutané (étude pivot FUTURE ne montre pas de sur-risque sous traitement anti-IL17 dans le RP) (114).

Il n'y a pas de suivi particulier à faire avant l'instauration ou au cours d'un traitement par biothérapie. Il convient de suivre les recommandations de la population générale pour un sexe et un âge et des facteurs de risques individuels.

Selon le CRI (115), en cas de cancer solide récent c'est-à-dire de moins de 5 ans, les anti-TNF $\alpha$  sont contre-indiqués. Mais en général, une réflexion au cas par cas avec l'oncologue est indispensable afin d'effectuer l'analyse de la balance bénéfique/risque, d'étudier les différentes alternatives, pour améliorer *in fine* la qualité de vie du patient.

Aucunes recommandations des sociétés savantes ne sont publiées quant à la conduite à tenir en cas d'antécédents néoplasique et de traitement par anti-IL17 (ixekizumab et secukinumab).

**Des troubles gastro-intestinaux** sont retrouvés fréquemment. Il s'agit principalement de nausées, vomissements, diarrhées, des douleurs abdominales et une constipation. Ce sont des effets désagréables mais ne nécessitent pas l'arrêt du traitement.

**Des troubles généraux** comme des céphalées, des sensations vertigineuses sont également fréquents avec un traitement par biothérapies.

Concernant **les troubles hématologiques et lymphatiques**, ils sont plus fréquents avec les anti-TNF $\alpha$  : on retrouve des déficits de lignées sanguines comme leucopénie et anémie (HUMIRA®, SIMPONI®, CIMZIA® principalement). Des augmentations de leur nombre peuvent survenir comme des leucocytoses, érythrocytoses ou thrombocytoses.

- **Particularité des anti-TNF $\alpha$**

Dans de rares cas, le traitement par anti-TNF peut déclencher certaines pathologies comme des neuropathies démyélinisantes, une sclérose en plaque, une névrite optique ou des affections auto-immunes systémiques comme le lupus. Il convient donc d'éliminer leur présence en amont afin de limiter leur risque d'apparition. La production d'anticorps antinucléaires est fréquente (60%) ainsi que celle d'anticorps anti-DNA (15 à 20%). Elles sont très rarement accompagnées de manifestations cliniques.

Il a été décrit que les anti-TNF $\alpha$  peuvent provoquer ou majorer une insuffisance cardiaque. Étant une complication rare, elle n'est pas systématiquement dépistée avant la mise en route du traitement antirhumatismal. Dans la majorité des cas, un interrogatoire suffit. En revanche, l'avis du cardiologue demeure intéressant voire indispensable en cas de désir de débiter un traitement par anti-TNF $\alpha$  chez un patient avec une maladie cardiaque. Les anti-TNF $\alpha$  sont contre-indiqués en cas d'insuffisance cardiaque sévère (Cf contre-indications).

- **Les anti-IL17 et le risque de MICI**

De nouveaux cas de MICI et des cas d'exacerbations ont été mis en évidence dans des études sur les anti-IL17 (sécukinumab et ixekizumab). Ainsi, ils ne sont pas recommandés chez les patients ayant une MICI. En cas d'apparition de symptômes en cours de traitement ou d'exacerbation de la pathologie, une prise en charge est nécessaire et l'arrêt du traitement sera envisagé. Il est donc nécessaire de rechercher une MICI dans le bilan pré-thérapeutique car dans ce cas les autres classes disponibles sont à privilégier (116).

- **La classe récente des anti-IL23**

Les molécules récentes de la classe des anti-IL23 (guselkumab et risankizumab) sont depuis peu sur le marché. Leur tolérance est conforme au profil de tolérance dans le psoriasis cutané.

Les effets indésirables infectieux fréquents du risankizumab sont similaires à ceux des autres classes de biothérapies : les infections des voies respiratoires supérieures, les infections à dermatophytes. De plus, des céphalées, un prurit et de la fatigue sont rapportés fréquemment (117).

D'après les études sur le guselkumab, sa tolérance est conforme au profil de tolérance connu dans l'indication du psoriasis en plaques. Il s'agit principalement d'infections comme avec les autres classes (rhinopharyngites et infections de voies respiratoires hautes, aucuns cas d'infections opportunistes). Mais, les trois études (COSMOS, DISCOVER 1 et DISCOVER 2) ont observé des effets spécifiques du guselkumab dans le RP : l'augmentation des transaminases (comme avec les anti-TNF $\alpha$ ) et la diminution du nombre de neutrophiles. Quelques cas de troubles psychiatriques (dépression et idées suicidaires) sont rapportés, mais il s'agit de patients avec des antécédents ou des facteurs favorisants sociaux-économiques ne justifiant pas la notification dans le RCP ni dans le plan de gestion des risques (PGR). Le risque tumoral nécessite plus de données. Il fait partie du PGR tout comme le risque d'événement cardiovasculaire majeur (99).

En conclusion, il est nécessaire d'avoir des données sur la tolérance du guselkumab sur le long terme (au-delà d'un an) car actuellement nous n'avons que des données sur un an.

### **II.4.5.3. Contre-indications à un traitement par biothérapie**

- **L'insuffisance cardiaque modérée à sévère (classe III et IV selon NYHA) (118)**

Un antécédent de maladie cardiovasculaire, d'AVC, d'insuffisance coronarienne ne contre-indique pas un traitement par anti-TNF $\alpha$ . Cependant, l'insuffisance cardiaque modérée à sévère (classe III et IV selon NYHA) contre-indique formellement le traitement par



adalimumab, certolizumab et golimumab. Quant à l'etanercept, il s'agit d'une simple recommandation.

Il n'y a pas de contre-indication d'ordre cardio-vasculaire avec les anti-IL17 (sécukinumab et ixekizumab) ni avec l'anti IL-23 (ustekinumab). Cependant il n'est pas recommandé de débiter un traitement avec ces molécules lors de maladies cardiaques non contrôlées (balance bénéfique/risque avec cardiologue) (119),(120). De même, il n'y a pas de contre-indication avec l'abatacept en cas de maladie cardiovasculaire. Néanmoins, il relève du bon sens de rééquilibrer une maladie cardiaque non contrôlée ou mal équilibrée avant instauration de l'abatacept (121).

Une surveillance de la fonction cardiaque est nécessaire chez les patients insuffisants cardiaques (grade I et II). Comme vu précédemment dans la partie sur les examens complémentaires, avant l'instauration d'un traitement par anti-TNF $\alpha$  il est conseillé de rechercher tout signe clinique d'insuffisance cardiaque mais les examens de dépistage (ECG, échographie) ne sont pas systématiques. A noter que la maladie RP est un facteur de risque cardiovasculaire en elle-même indépendamment du traitement.

- **Néoplasie et hémopathie dans les 5 dernières années**

Dans ce cas, contre-indication à un traitement par anti-TNF $\alpha$ . Cependant, il convient d'envisager un traitement au cas par cas après avis pluridisciplinaire (115). Il n'existe aujourd'hui aucune recommandation des sociétés savantes quant à la démarche à suivre.

- **L'infection sévère active**

Qu'elle soit chronique ou aiguë (sepsis, infection opportuniste que ce soit d'origine virale, bactérienne, parasitaire ou fongique) l'infection sévère contre-indique tout traitement par biothérapies. Un dépistage systématique d'une tuberculose latente ou active avant instauration de traitement est indispensable car il est clairement considéré qu'un traitement par anti-TNF $\alpha$  peut réactiver une tuberculose latente. Le dépistage des infections virales chroniques (sérologies VHB, VHC et VIH) avant de débiter le traitement fait également partie des recommandations comme nous avons vu dans le bilan pré thérapeutique (122),(123).

- **Une sclérose en plaque avérée et évolutive** contre-indique l'utilisation des anti-TNF $\alpha$ .

#### **II.4.6. Le point sur les tsDMARDs**

D'autres molécules sont récemment apparues sur le marché. Elles ont une action intracellulaire. Elles ont l'avantage de s'administrer par voie orale sous forme de comprimés à prendre quotidiennement, ce qui est un critère non négligeable d'observance du traitement face aux biothérapies injectables. De plus, leur mécanisme d'action permet d'élargir le spectre d'action grâce à l'inhibition de plusieurs cytokines par rapport aux biothérapies à action ciblée. Un autre élément important : elles ne sont pas sujettes aux réactions d'immunisation comme nous avons pu le voir avec les anticorps monoclonaux.

#### II.4.7. L'inhibiteur de la phosphodiesterase 4 (PDE4i) : l'Aprémilast OTEZLA® (124)

L'aprémilast est un immunomodulateur qui appartient à la classe des immunosuppresseurs sélectifs. Il s'agit d'une petite molécule qui va agir de manière intracellulaire en inhibant la phosphodiesterase 4 (PDE4) et ainsi moduler la réponse inflammatoire en diminuant l'expression des cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ , IL-17, IL-23) impliquées dans la maladie psoriasique. En effet, cette PDE4 est spécifique de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) donc en l'inhibant, l'aprémilast augmente la concentration intracellulaire en AMPC entraînant une baisse de la réponse inflammatoire à l'origine d'une diminution des cytokines inflammatoires et d'une augmentation de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10. L'aprémilast permet une modulation des cytokines pro-inflammatoires significative mais sans les inhiber totalement.

- **Indication dans le RP**

Selon le RCP, OTEZLA® est indiqué « seul ou en association avec un traitement de fond antirhumatismal (DMARD), dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur ».

En 2015, la commission de la transparence de l'HAS donne un avis favorable au remboursement d'OTEZLA® dans le RP seulement en association à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) lorsqu'une biothérapie n'est pas envisagée (125).

- **Posologie**

L'aprémilast est disponible sous la forme *per os*. Son administration est quotidienne à la posologie de deux prises de 30 mg matin et soir, à 12 heures d'intervalle. La prise alimentaire ne modifiant pas la pharmacocinétique du médicament, celui-ci pourra être pris de manière indifférente pendant ou après un repas. Durant les premiers jours du traitement, un schéma d'initiation est à suivre, il est présenté dans le tableau 15 suivant.

Tableau 15 : Schéma d'initiation de traitement par OTEZLA®  
Source : Base de données publique du médicament OTEZLA® (124)

Jour 1	Jour 2		Jour 3		Jour 4		Jour 5		À partir du Jour 6	
	Matin	Soir	Matin	Soir	Matin	Soir	Matin	Soir	Matin	Soir
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Pour faciliter l'initiation sous OTEZLA®, la spécialité est disponible sous la forme d'un étui d'initiation qui comprend 27 comprimés (cp) (4 cp 10 mg + 4 cp 20 mg + 19 cp 30 mg) et existe en boîte de 56 comprimés dosés 30 mg. Il est pris en charge par la sécurité sociale à 30%.

La réponse clinique est généralement obtenue dans les 24 premières semaines de traitement. Si au-delà de 24 semaines le traitement n'a apporté aucun résultat, il convient de reconsidérer sa place dans la stratégie thérapeutique.

La prescription est réservée à certains spécialistes (rhumatologue, dermatologue, médecine interne) hospitaliers comme de ville car elle ne nécessite pas de prescription initiale hospitalière (PIH).

En cas d'oubli, la dose oubliée doit être prise le plus rapidement possible. S'il est presque l'heure de prise suivante, ne pas reprendre la dose oubliée mais poursuivre le traitement à l'heure habituelle.

#### • **Effets indésirables et contre-indications de l'aprémilast (126)**

L'aprémilast est un traitement généralement bien toléré avec des effets indésirables rarement graves, ne nécessitant pas l'arrêt du traitement dans l'ensemble. Parmi les plus fréquemment rapportés, nous retrouvons les affections gastro-intestinales qui se manifestent principalement par des diarrhées et parfois des nausées. Ces diarrhées surviennent dans les deux premières semaines de traitement et régressent normalement. Il s'agit de diarrhées de nature sécrétoire dues à l'inhibition de la phosphodiesterase 4 (PDE-4) à l'origine d'une augmentation d'AMPc dans les cellules de la crypte de l'intestin grêle à l'origine de l'activation des canaux chlorures. Une fois activés le long de la membrane des entérocytes, les canaux chlorures entraînent la sécrétion de liquide dans la lumière intestinale, responsable de la diarrhée. L'hypothèse de la résolution de cet effet indésirable serait la compensation de l'inhibition de PDE-4 par régulation positive des autres PDE présentes dans l'intestin.

Les autres effets indésirables fréquents sont les céphalées et les infections des voies respiratoires supérieures (rhinopharyngites).

Plus rarement, la diminution de l'appétit et une perte de poids sont rapportées avec cette molécule. De plus l'aprémilast peut être associé à une augmentation du risque d'affections psychiatriques telles que l'insomnie et la dépression.

L'aprémilast est contre-indiqué en cas de grossesse et ne doit pas être utilisé durant l'allaitement. Ainsi, toute grossesse doit être exclue avant l'initiation de traitement et une contraception efficace doit être instaurée pendant toute la durée du traitement. OTEZLA® est également contre-indiqué chez les patients souffrant d'un syndrome de malabsorption du lactose et du galactose ou en cas de déficit total en lactase.

En conclusion, du fait de sa bonne tolérance, de sa prise *per os* et du fait de ne pas nécessiter de bilan-thérapeutique ni de suivi particulier contrairement aux biothérapies, l'aprémilast peut avoir son intérêt dans le traitement du RP. Néanmoins, les études menées dans le RP (PALACE 1, 2 et 3) montrent une efficacité modeste limitant ainsi sa place dans la stratégie thérapeutique.

#### **II.4.8. Inhibiteurs JAK 1/3 (127) (128) (129)**

La famille des JAK se compose de plusieurs tyrosines kinases : JAK 1,2,3 et TYK2. Les JAK1, JAK2 et TYK2 sont ubiquitaires tandis que la JAK3 est spécifique des cellules immunitaires. Les JAK interviennent dans la voie de signalisation de plusieurs cytokines. Ils interagissent

avec la partie intracellulaire des récepteurs de cytokines et jouent un rôle important dans les voies de transduction du signal pour plusieurs cytokines y compris les pro-inflammatoires. La liaison d'une cytokine sur le domaine extracellulaire de son récepteur entraîne sa dimérisation permettant la fixation de deux JAK au niveau du domaine intracellulaire. L'activation des enzymes JAK entraîne la phosphorylation de cette portion intracellulaire et permet la fixation du facteur de transcription STAT. Ce dernier sera phosphorylé par les JAK permettant sa dimérisation. Les facteurs de transcription STAT activés, migrent dans le noyau et déclenchent la transcription de gènes cibles.

Les différentes JAK agissent en particulier sur un groupe de cytokines. Ainsi, l'inhibition des JAK1 et JAK3 par le tofacitinib diminue la signalisation des interleukines (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) à l'origine d'une modulation des réponses immunitaires et inflammatoires.

En effet, la voie JAK-STAT participe à la modulation d'un grand nombre de types cellulaires. Des anomalies, notamment une suractivation de cette voie JAK-STAT, sont identifiées chez des patients atteints de pathologies immunitaires.

Actuellement, deux molécules ont l'AMM dans le RP : le tofacitinib XELJANZ® (mars 2017) et l'upadacitinib RINVOQ® (décembre 2019). Ils ont tous les deux l'indication dans le traitement du RP actif chez l'adulte ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond DMARD antérieur. En cas d'échec à un traitement de fond par un DMARD non biologique, les anti-TNF $\alpha$  sont privilégiés. Compte tenu du manque de recul et de l'absence de supériorité par rapport aux traitements de fond déjà disponibles, les inhibiteurs de JAK seront considérés après échec d'au moins un anti-TNF $\alpha$ .

Ce sont des médicaments d'exception à prescription initiale hospitalière annuelle et à prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie.

- **Le tofacitinib XELJANZ®**

Il n'est utilisé qu'en association avec le méthotrexate.

Une étude de prolongation (OPAL BALANCE) confirme les effets sur la sécurité, la tolérance et l'efficacité du tofacitinib chez les personnes souffrant de RP (130).

Du fait de la demi-vie courte du tofacitinib, la dose quotidienne recommandée est de 10 mg en deux prises : soit 5 mg deux fois par jour ou 11 mg une fois par jour sous forme de comprimés à libération prolongée. La forme à libération prolongée n'a obtenu le remboursement que récemment (avis de la HAS novembre 2021) (131).

L'élimination est essentiellement hépatique (70%, 30% élimination rénale).

- **L'upadacitinib RINVOQ®**

L'upadacitinib est un inhibiteur sélectif et réversible de l'activité des JAK (JAK 1 et JAK 1/3). En mai 2021, la commission de la transparence de la HAS a émis un avis favorable au remboursement du RINVOQ® dans l'indication du RP. Contrairement au XELJANZ®, le RINVOQ® peut être utilisé en monothérapie (132).

Il s'administre également *per os* sous forme de comprimé à la posologie de 15 mg en une prise quotidienne (car comprimé à libération prolongée) peu importe le moment de la journée, avec ou sans aliments.

- **Effets indésirables et contre-indications des inhibiteurs de JAK (133)**

Concernant les principaux effets indésirables, la tolérance du tofacitinib et de l'upadacitinib est comparable aux biothérapies dans le rhumatisme psoriasique, excepté le sur-risque d'infection par le virus herpes et zona. Les situations à haut risque infectieux, une tuberculose active et des infections graves (septicémies, infections opportunistes) sont des contre-indications au traitement. Ainsi, comme pour le traitement par biothérapie, des dépistages sont réalisés avant l'instauration du traitement (tuberculose, VHC/VHB, VIH, VZV) et une mise à jour du statut vaccinal est fortement recommandée. Comme avec les biothérapies, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués. Une surveillance biologique du nombre absolu de neutrophiles et de lymphocytes ainsi que l'hémoglobine est recommandée en initiation puis selon la prise en charge individuelle.

Des modifications du bilan lipidique (augmentation du cholestérol total, LDLc, HDLc et triglycérides) peuvent survenir sous inhibiteurs de JAK et sont maximales à partir de 12 semaines de traitement. Une analyse lipidique doit être réalisée 12 semaines après l'instauration du traitement afin de contrôler et d'apprécier les paramètres lipidiques.

Des cas de maladies thromboemboliques veineuses (MTEV) dont l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde ont été mis en évidence chez des patients sous inhibiteurs de JAK. Une grande prudence s'impose chez les patients présentant des facteurs de risques connus de MTEV : antécédents, immobilisation, intervention chirurgicale majeure, IDM au cours des trois derniers mois, l'utilisation de certains contraceptifs hormonaux mais également l'âge et le syndrome métabolique (diabète, obésité, HTA, tabagisme). De plus, il est indispensable de prendre en compte ce risque cardiovasculaire majoré dans les pathologies inflammatoires dont fait partie le RP.

Une vigilance s'impose face aux risques de tumeurs. En effet, des cas de cancer (poumon, lymphome) sont rapportés. Il convient d'évaluer le bénéfice/risque avant de commencer le traitement.

D'autres effets indésirables moins graves mais plus fréquents peuvent survenir sous anti-JAK : céphalées, nausées et diarrhées, arthralgies, rhinopharyngites, hypertension artérielle et diminution des lignées sanguines (anémie principalement). L'augmentation des transaminases est fréquente sous RINVOQ®.

Les inhibiteurs de JAK sont **contre-indiqués** :

- Durant la grossesse et l'allaitement. Aucune étude pertinente chez la femme enceinte mais il a été démontré qu'il était tératogène chez le rat et le lapin. Ainsi, pour tout traitement chez la femme en âge de procréer, une contraception efficace est recommandée durant toute la durée du traitement et jusqu'à 4 semaines après l'arrêt.
- En cas d'insuffisance hépatique sévère

A noter, les deux molécules sont métabolisées par le CYP3A4, une interaction avec les inhibiteurs ou les inducteurs du CYP3A4 est possible et est déconseillée du fait d'un risque de surdosage (inhibiteurs enzymatiques) ou de sous dosage à l'origine d'une baisse d'efficacité du traitement (inducteurs enzymatiques).

## **II.5. Cas particuliers : la maladie au cours de grossesse/ allaitement et la maladie chez l'enfant**

### **II.5.1. La maladie RP chez la femme enceinte et/ou allaitante**

Plusieurs problématiques peuvent être mises en évidence lorsqu'on est atteint d'une maladie chronique telle que le RP : transmission de la maladie à l'enfant ? Impact des traitements sur le futur enfant ? Grossesse compliquée ?

Il est nécessaire de peser les risques de l'arrêt du traitement pour la mère (accroître le risque de récurrence) par rapport aux risques pour le fœtus lors de la grossesse et l'enfant (allaitement).

#### **II.5.1.1. Grossesse/Allaitement et traitement symptomatique (134),(135),(136)**

Les AINS font partie du traitement de première intention du RP. Ce sont des molécules très utilisées mais qui ne sont pas dénuées de risques, notamment en cas de grossesse.

D'après le centre de référence des agents tératogènes (CRAT) (134) : l'utilisation, même ponctuelle, de tous les AINS (dont l'aspirine >500mg par jour et les COX-2) est formellement contre-indiquée à partir de 24 semaines d'aménorrhées c'est-à-dire à partir du 5<sup>e</sup> mois de grossesse révolus. Et ce, quelle que soit la voie d'administration même en prise unique. Ainsi, en cas de désir de grossesse, une réévaluation de la prise en charge thérapeutique devra être instaurée afin d'avoir recours à une autre thérapeutique : antalgique, corticoïdes. En effet, pendant les 5 premiers mois de grossesse, les AINS peuvent être utilisés ponctuellement mais leur prise chronique est à éviter.

Les AINS peuvent être utilisés au cours de l'allaitement car le passage dans le lait maternel est faible (Annexe 6).

Plus le terme approche, plus le risque est important. Les AINS peuvent entraîner une constriction du canal artériel (partielle ou totale) aux conséquences cardiaques et vasculaires importantes, voire la mort in utero. La toxicité des AINS peut être aussi rénale.

Quant aux corticoïdes, ils peuvent être utilisés chez la femme enceinte et allaitante (Annexe 6). Une consultation lors d'un désir de grossesse est généralement recommandée pour s'assurer de l'équilibre de la maladie chronique et l'équipe de prise en charge du nouveau-né au moment de l'accouchement devra être informée du traitement de la mère par corticoïdes. Les molécules préférées sont : prednisolone (SOLUPRED®), prednisone (CORTANCYL®) et méthylprednisolone (SOLUMEDROL®). Un délai de 4 heures est recommandé entre la prise de corticoïdes, à des doses supérieures à 60 mg par jour durant plus d'une semaine, et l'allaitement. Pour des doses faibles ou pour des doses supérieures à 60 mg par jour sur une courte durée, l'allaitement est possible sans délai.

#### **II.5.1.2. Grossesse et MTX (137),(138)**

Dans un premier temps, il convient de rappeler que « le risque spontané de malformation dans la population générale, en dehors de toute prise médicamenteuse, est de 2% ».

Le MTX est contre-indiqué chez la femme enceinte et allaitante (Annexe 6). En effet, le MTX est tératogène, mutagène et abortif. Il convient avant toute initiation de traitement de s'assurer de l'absence de grossesse chez la femme en âge de procréer. Il est important de l'informer du

risque malformatif en cas de grossesse et d'insister sur la nécessité d'une contraception efficace.

Lors d'un désir de grossesse chez une femme traitée par MTX, un délai est à respecter entre l'arrêt du médicament et la conception de l'enfant. La demi-vie d'élimination du MTX est de 3-4 heures donc la molécule est éliminée en 20 heures environ ce qui permet une conception théorique une journée après l'arrêt du MTX. En pratique, on conseille aux patientes d'utiliser la contraception jusqu'à la fin du cycle en cours car il existe une accumulation intracellulaire de complexes polyglutamates pouvant inhiber la croissance cellulaire même si le MTX est théoriquement éliminé. Comme dit précédemment, le MTX est mutagène. Ainsi, en cas de conception au cours d'un traitement paternel, il y a un risque de mutation du matériel génétique du spermatozoïde fécondant. Un délai théorique de 3 mois entre l'arrêt du MTX chez le futur père et la conception est recommandé (ce délai correspond à un cycle de spermatogenèse).

En cas de grossesse sous traitement par MTX, la patiente doit être orientée dans un service spécialisé dans les grossesses à risques afin que puissent être réalisées une échographie et un diagnostic prénatal adéquat. Le traitement par MTX devra alors être stoppé immédiatement.

Concernant l'allaitement, il est préférable de ne pas prendre le MTX du fait du faible risque de passage dans le lait maternel (délai de 24 heures entre la dernière prise et l'allaitement).

### **II.5.1.3. Grossesse et biothérapies (139),(140),(141),(142),(143)**

Concernant les biothérapies, leur utilisation avant et durant la grossesse ne semble pas exposer à un risque tératogène mais c'est le risque infectieux qui est à craindre pour le futur enfant (Annexe 6). Il faut également prendre en compte un traitement par association par biothérapie et MTX (*Voir la partie précédente sur le MTX*).

En effet, selon les données de sécurité précliniques, les anti-TNF $\alpha$  ne sont ni tératogènes (chez le singe), ni mutagènes. Aucun élément inquiétant concernant l'aspect malformatif n'a été observé chez les femmes enceintes exposées à ces molécules. De plus, le traitement peut être poursuivi chez l'homme souhaitant concevoir un enfant.

Concernant le transfert au fœtus des anticorps monoclonaux (adalimumab, golimumab, certolizumab), il est minime au cours du premier trimestre. Il s'agit d'une simple diffusion à travers la barrière placentaire. Puis, les anticorps anti-IgG maternels vont, par l'intermédiaire des récepteurs Fc néonataux, franchir de façon plus active et en plus grand nombre la barrière placentaire. Les concentrations chez le fœtus d'IgG dépassent celles de la mère vers 36 semaines d'aménorrhées et sont détectables jusqu'à 6 mois après la dernière injection.

L'EULAR suggère de préférence l'arrêt de l'infliximab et de l'adalimumab (HUMIRA®) à la 20<sup>e</sup> semaine de gestation et à la 30-32<sup>e</sup> semaine pour l'étanercept (ENBREL®). Cependant, si cela est indiqué, ces anti-TNF $\alpha$  peuvent être poursuivis pendant toute la grossesse.

De manière générale, avant d'initier un traitement anti-rhumatismal, il faut toujours prendre en considération le désir de grossesse éventuel chez toute patiente en période d'activité génitale, ce qui peut impacter le choix thérapeutique. Si l'activité de la maladie a justifié d'instaurer un traitement par anti-TNF $\alpha$ , celui-ci sera poursuivi jusqu'à confirmation de la grossesse. Puis, une évaluation au cas par cas de l'utilisation des anti-TNF $\alpha$ , notamment au 3<sup>ème</sup> trimestre, sera discutée. En cas de nécessité pour la future mère de continuer son traitement, seront privilégiés le certolizumab du fait de son très faible passage transplacentaire, ou l'étanercept

car sa demi-vie est courte. Enfin, en cas d'utilisation d'anti-TNF $\alpha$  durant le 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse, il est impératif que l'équipe soignante en charge du nouveau-né en soit informée, car il existe un risque théorique infectieux. Dans ce cas, la vaccination par vaccins vivants sera différée car le nouveau-né est considéré comme immunodéprimé pendant les 6 mois suivant la dernière injection de médicament chez la mère.

Les concentrations d'anti-TNF $\alpha$  dans le lait maternel étant très faibles, ils peuvent être utilisés chez la femme allaitante. Pour rappel, ces molécules sont dégradées par voie orale d'où leur utilisation par voie SC. Ainsi, une très faible biodisponibilité est attendue chez le nourrisson allaité.

Concernant les anti-IL17 (sécukinumab et ixekizumab), l'ustekinumab et l'abatacept (ORENCIA®) : ils ne sont pas recommandés pendant la grossesse du fait du manque de données suffisantes. Ainsi, une contraception efficace est nécessaire chez toute femme en âge de procréer : jusqu'à 20 semaines après l'arrêt du traitement par secukinumab (COSENTYX®), jusqu'à 10 semaines après l'arrêt de traitement par ixekizumab (TALTZ®) ; jusqu'à 15 semaines après l'arrêt de l'ustékinumab (STELARA®) ; jusqu'à 14 semaines après l'arrêt du traitement par abatacept. Chez l'homme, il n'est pas nécessaire d'arrêter le traitement par anti-IL17 en cas de désir d'enfant.

Par précaution, il est recommandé d'interrompre le traitement par anti-IL17 et ustekinumab en cas d'allaitement. Avec l'abatacept, l'allaitement doit être interrompu jusqu'à 14 semaines après la dernière administration.

#### **II.5.1.4. Grossesse/Allaitement et petites molécules : inhibiteurs de JAK (tofacitinib et upadacitinib) et l'anti PDE-4 (aprémilast) (124), (127), (144)**

Les inhibiteurs de JAK sont contre-indiqués durant la grossesse et l'allaitement (Annexe 6). Il existe peu d'études pertinentes chez la femme enceinte mais il a été démontré qu'ils étaient tératogènes chez le rat et le lapin. Ainsi, pour tout traitement chez la femme en âge de procréer, une contraception efficace est recommandée durant toute la durée du traitement et jusqu'à 4 semaines après l'arrêt. Les données chez les animaux ont montré que ces petites molécules étaient excrétées dans le lait maternel. Le manque de données sur l'Homme contre-indique l'allaitement chez les femmes. Chez l'homme en désir de paternité, le traitement par inhibiteur de JAK peut être maintenu.

Le manque de données concernant l'aprémilast et la grossesse en fait une contre-indication. Il est nécessaire d'exclure toute grossesse avant d'initier un traitement par apémilast et une contraception efficace doit être mise en place chez toute femme en âge de procréer nécessitant un traitement par OTEZLA®. Par manque de données sur l'excrétion de la molécule ou de ses métabolites dans le lait maternel, il n'est pas recommandé de reprendre le traitement par apémilast lors de l'allaitement.

#### **II.5.2. Et chez l'enfant et l'adolescent ? (145) (146)**

On appelle arthrite juvénile idiopathique (AJI) l'ensemble des arthrites chroniques non infectieuses chez l'enfant de moins de 16 ans. Il s'agit d'une pathologie rare et dont la cause reste souvent inconnue. Sa prévalence est de 2 000 à 4 000 patients en France.

Selon *l'International League of Associations for Rheumatology*, nous pouvons définir différentes catégories d'AJI en fonction des signes cliniques et biologiques : AJI polyarticulaire,



oligoarticulaire, liée à l'enthésite, l'indifférenciée, la systémique et enfin la psoriasique. L'AJI psoriasique concerne 2 à 11% des AJI. Elle se caractérise par une arthrite souvent oligoarticulaire associée à une dactylite, un psoriasis, des anomalies unguéales à type de piqûres dans l'ongle.

Comme chez l'adulte, le traitement repose sur l'utilisation d'AINS et de corticoïdes pour un traitement symptomatique et l'utilisation des DMARDs en tant que traitement de fond. Leur utilisation doit être décidée par un centre de référence ou de compétence en rhumatologie pédiatrique.

Les AINS permettent d'agir sur les symptômes de la maladie. Les COX-1 sont usuellement utilisés chez l'enfant (tableau 16).

Tableau 16: principaux AINS utilisés dans le traitement de l'arthrite juvénile

Molécule	Exemple de spécialité	Posologie dans RP juvénile
Aspirine	ASPEGIC® 250 mg	Chez l'enfant de 15kg à 50kg (3 à 15 ans) : 50 mg/kg à 100 mg/kg maximum par jour en 4 à 6 prises espacées de 4 heures minimum (147)
Diclofénac	VOLTARENE®	2 à 3 mg/kg par jour, en 2 ou 3 prises de préférence avant les repas  Cp de 25mg (à partir de 6 ans) ou 50mg (12-15 ans)  La dose quotidienne maximale de 150 mg ne doit pas être dépassée (148).
Ibuprofène	ADVIL®	30-40 mg/kg/jour en 3-4 prises (dose maximale : 2 400 mg/jour) → doses hors AMM (146)
Indométacine	INDOCID®	2 - 3 mg/kg/jour en 2-3 prises (150 mg/j max)  Normalement CI chez les enfants de moins de 15 ans
Naproxène	APRANAX®	Normalement CI chez les enfants de moins de 15 ans  20 - 30 mg/kg/jour en 2 prises (dose maximale : 2 400 mg/jour) → hors AMM (146)

Les corticoïdes ne sont plus recommandés au long cours dans le traitement des rhumatismes juvéniles du fait de leurs effets indésirables sur la croissance et le sevrage. Néanmoins, la corticothérapie intra-articulaire est très utile. L'hexacétonide de triamcinolone est la molécule utilisée ayant l'AMM chez l'enfant à partir de 1 an. Un intervalle de 3 mois entre les injections est à respecter.

Le MTX est très utile mais une surveillance et une bonne utilisation sont nécessaires comme chez l'adulte. La posologie recommandée est de 10 à 15 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle par semaine et peut aller jusqu'à 20 mg/m<sup>2</sup> en cas de manque d'efficacité associée à une fréquence du suivi plus importante. On préfère la forme injectable chez l'enfant par rapport à la voie orale (risque de fausse route chez les enfants de moins de 6 ans et d'erreur de prise). En raison du manque de données, l'utilisation du MTX est déconseillée chez les enfants de moins de 3 ans.

En cas d'échec, les anti-TNF $\alpha$  sont également utilisés : l'étanercept (ENBREL®) possède une indication chez l'enfant (à partir de 12 ans) et l'adolescent. La posologie est soit de 0,4 mg/kg/prise (maximum 25 mg par injection), deux fois par semaine avec un intervalle de 3-4 jours ou de 0,8 mg/kg/prise (50 mg maximum par prise) une seule fois par semaine. Il s'agit également d'une administration SC (90).

Le tofacitinib (XELJANZ®) possède l'AMM à partir de 2 ans dans le RP juvénile en cas de réponse inadéquate par un autre DMARD. La posologie est fonction du poids (tableau 17). A noter, les patients de plus de 40 kg traités par 5 mg de tofacitinib peuvent passer de la forme suspension buvable à la prise de comprimés de 5 mg.

Tableau 17 : Dose de tofacitinib à administrer chez les patients de 2 ans et plus atteints de RP juvénile

Source : Base de données publique du médicament XELJANZ® (127)

<b>Poids corporel (kg)</b>	<b>Schéma posologique</b>
10 - < 20	3,2 mg (3,2 mL de solution buvable) deux fois par jour
20 - < 40	4 mg (4 mL de solution buvable) deux fois par jour
≥ 40	5 mg (5 mL de solution buvable ou comprimé pelliculé de 5 mg) deux fois par jour

### **III. De la délivrance aux conseils : le rôle central du pharmacien d'officine**

---

Le rôle du pharmacien d'officine n'est pas simplement de « distribuer les boîtes inscrites sur l'ordonnance », ce rôle va beaucoup plus loin. En effet, le pharmacien est un acteur central de l'équipe pluridisciplinaire dans la prise en charge de pathologies chroniques dont fait partie le rhumatisme psoriasique. C'est le professionnel de santé accessible. Le patient doit venir tous les mois renouveler son traitement, c'est l'occasion de discuter avec lui de son traitement mais également de son ressenti car les patients n'osent parfois pas tout dire à leur médecin.

Dans cette dernière partie nous développerons dans un premier temps, la plus-value à apporter lors de la dispensation de l'ordonnance de patients atteints de RP quel que soit le traitement. Puis, nous nous attacherons à développer le rôle du pharmacien d'officine au-delà du traitement médicamenteux.

#### **III.1. Accompagner les patients dans leurs traitements pour le RP**

La dispensation pharmaceutique est au cœur du métier de pharmacien. Il s'agit d'un acte associant l'analyse de l'ordonnance, la préparation des doses à administrer, la délivrance des médicaments et des conseils et toutes informations relatives au bon usage des médicaments (149).

##### **III.1.1. L'accompagnement du pharmacien dans le traitement symptomatique**

###### **III.1.1.1. Conseils associés à la prise d'AINS**

Les antalgiques non opioïdes (ou opioïdes faibles) sont dépourvus de propriétés anti-inflammatoires. Néanmoins, ils peuvent trouver leur place dans la douleur nociceptive résiduelle de la maladie en association aux autres traitements.

Les AINS sont un traitement symptomatique de référence dans le RP. L'indication dans les rhumatismes inflammatoires, tel que le RP, requiert des posologies plus élevées que pour l'action antipyrétique ou dans les autres types de douleurs. Ils sont généralement suffisants dans le cas d'un rhumatisme modéré et permettent de soulager les poussées de la maladie. Néanmoins, ils n'ont pas d'efficacité sur les symptômes cutanés souvent associés au RP.

Le traitement doit être interrompu durant les périodes de rémission car n'ayant pas d'effet sur le ralentissement de la maladie, leur poursuite ne se justifie pas. De plus, les AINS peuvent être à l'origine d'effets cardiovasculaires, rénaux et digestifs. Or, comme nous l'avons déjà vu, les patients atteints de RP souffrent souvent de comorbidités (hypertension, dyslipidémie). Ils sont donc à utiliser avec prudence et en cures courtes.

Le patient doit avoir intégré qu'en cas de poussée active de la maladie, la prise d'AINS est possible en association au biomédicament qu'il prend en traitement de fond.

Concernant les AINS disponibles (tableau 18), ils sont choisis en fonction du patient et des signes cliniques. En effet, pour des patients souffrants d'une atteinte axiale avec réveils nocturnes et une raideur matinale, le médecin prescrira plutôt un AINS à demi-vie longue. Il

faut rappeler au patient lors de la délivrance que la prise le soir au coucher permet de couvrir les douleurs durant la nuit à l'origine de réveils.

Quelques conseils à apporter par le pharmacien d'officine lors de la délivrance de l'ordonnance :

- Pour limiter les effets digestifs que peuvent engendrer la prise d'AINS, il est conseillé de prendre les comprimés **au milieu des repas**. Ces effets sont liés au mécanisme d'action sur les prostaglandines, dont la PGI2 qui joue un rôle protecteur au niveau de la muqueuse digestive. Il s'agit généralement de nausées, vomissements, diarrhées, dyspepsie pouvant gêner le patient et impacter son observance. Il convient d'être vigilant face aux antécédents ulcéreux et à l'âge des patients : dans ce cas, une association aux inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole, esoméprazole en complément) sera envisagée.
- Ne pas associer deux AINS ensemble car il y a un risque de majoration des effets indésirables.
- Surveillance de la tension artérielle chez les sujets hypertendus (rétention hydrosodée).
- **Contre-indication chez la femme enceinte à partir du 6<sup>e</sup> mois de grossesse !** A éviter chez la femme allaitante du fait du passage dans le lait maternel.

Tableau 18 : Classification des différents AINS par voie orale disponibles en France et utilisés en rhumatologie

Source : base de données publique des médicaments de chaque molécule (150)

Classe chimique	DCI	Exemples de spécialités	Posologie quotidienne Usuelle / maximale
<b>Salicylés Acide acétylsalicylique</b>	Acide acétylsalicylique Acétylsalicylate de lysine	<b>ASPIRINE</b> <b>ASPEGIC</b>	2-3 g/j 6g/j max
<b>Acide arylcarboxylique</b>	acide tiaprofénique Fénoprofène Flurbiprofène Ibuprofène Ketoprofène Naproxène sodique Nabumétone Etodolac Diclofénac Aceclofenac	<b>SURGAM</b> <b>NALGESIC</b> <b>CEBUTID, ANTADYS</b> <b>ANTARENE</b> <b>PROFENID, Bi-PROFENID</b> APRANAX NABUCOX LODINE <b>VOLTARENE (LP)</b> <b>CARTREX</b>	300-400 mg / 600 mg 900 mg / 1,5 g 100-200 mg / 300 mg 1,2-1,6 g / 2,4 g 100-200 mg 550 mg / 1,100 g 1-2 g 200 mg / 600 mg 75-100 mg / 150 mg 200 mg
<b>Acide anthraniliques</b>	Acide néfénamique Acide niflumique	<b>PONSTYL</b> <b>NIFLURIL</b>	750-1000 / 1500 mg
<b>Coxibs</b>	Célécoxib	<b>CELEBREX</b>	200 mg / 400 mg
<b>Oxicams</b>	Méloxicam Piroxicam Ténoxiam	<b>MOBIC</b> <b>FELDENE</b> <b>TILCOTIL</b>	7,5 mg / 15 mg 20 mg 10 mg / 20 mg
<b>Indoliques</b>	Indométacine Sulindac	<b>INDOCID, CHRONO-INDOCID</b> ARTHROCINE	50-150 mg / 200 mg 200-400 mg

Légende : **demi-vie courte (<6h)** ; **demi-vie intermédiaire** ; **demi-vie longue (>24h)** ; **AINS à libération prolongée**

### III.1.1.2. Conseils au patient sous corticothérapie orale

Comme nous l'avons déjà expliqué dans la partie concernant le traitement symptomatique de la maladie, les corticoïdes sont intéressants pour leurs propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives.

Lorsqu'un patient se présente à l'officine avec une prescription de corticoïdes, de nombreux conseils doivent être apportés par le pharmacien afin d'améliorer la tolérance du traitement aux effets indésirables prévisibles. En effet, il est nécessaire de mettre en place des mesures (médicamenteuses ou non médicamenteuses) adaptées à la durée et l'intensité de la corticothérapie propre à chaque profil. Ainsi, le patient doit avoir conscience de respecter ses conseils afin d'améliorer sa qualité de vie avec le traitement et favoriser l'observance de son traitement.

- **Le respect des modalités de prises**

L'heure de prise est un point important pour la bonne efficacité du traitement et favorise la tolérance en minimisant certains effets indésirables. Les molécules utilisées miment l'action du cortisol naturellement présent dans notre organisme. Il est donc logique de prendre les corticoïdes en une prise unique le matin (voir en deux prises, matin et midi) pour éviter tout trouble du sommeil. Il faut conseiller aux patients de prendre les comprimés au moment des repas pour limiter les effets indésirables digestifs.

La prednisolone existe aussi sous forme de comprimés dispersibles, dans ce cas il est du rôle du pharmacien d'expliquer aux patients de se rincer la bouche, en buvant de l'eau après, afin d'éviter un risque de mycose buccale.

Très souvent, la posologie débute à des doses dites d'attaques, puis diminue progressivement jusqu'à la dose minimale efficace (dose d'entretien). Il est impératif que le patient ait intégré cette notion de diminution progressive des doses et n'arrête pas brutalement son traitement par corticoïdes.

- **Rappel des mesures hygiéno-diététiques lors de la délivrance**

Nous avons vu que la corticothérapie peut être à l'origine de nombreux effets indésirables et peut menacer l'équilibre de certains patients, d'où l'importance d'utiliser ce traitement à la dose minimale efficace (figure 25).

Pour limiter certains effets indésirables, des médicaments peuvent être associés. Ces coprescriptions dépendent du patient et sont à adapter au cas par cas (Annexe 7) :

- Des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) pour limiter les effets gastroduodénaux, notamment en cas d'antécédent d'ulcère (esomeprazole, oméprazole) ;
- Une supplémentation en vitamine D (10-20 gouttes de cholécalciférol par jour pendant 20 jours par mois par exemple) et en calcium (1 à 2 g par jour pendant 15 jours par mois) notamment chez le patient ostéoporotique ;
- Une supplémentation en potassium en cas de traitement à forte dose pendant une longue durée (sur prescription médicale).

Une surveillance de la pression artérielle, de la glycémie, du poids, du profil lipidique, des œdèmes, de la pression intraoculaire est nécessaire lors d'une corticothérapie au long court. En effet, cette surveillance doit tenir compte du profil du patient, de la dose de corticoïde quotidienne et cumulée (151).

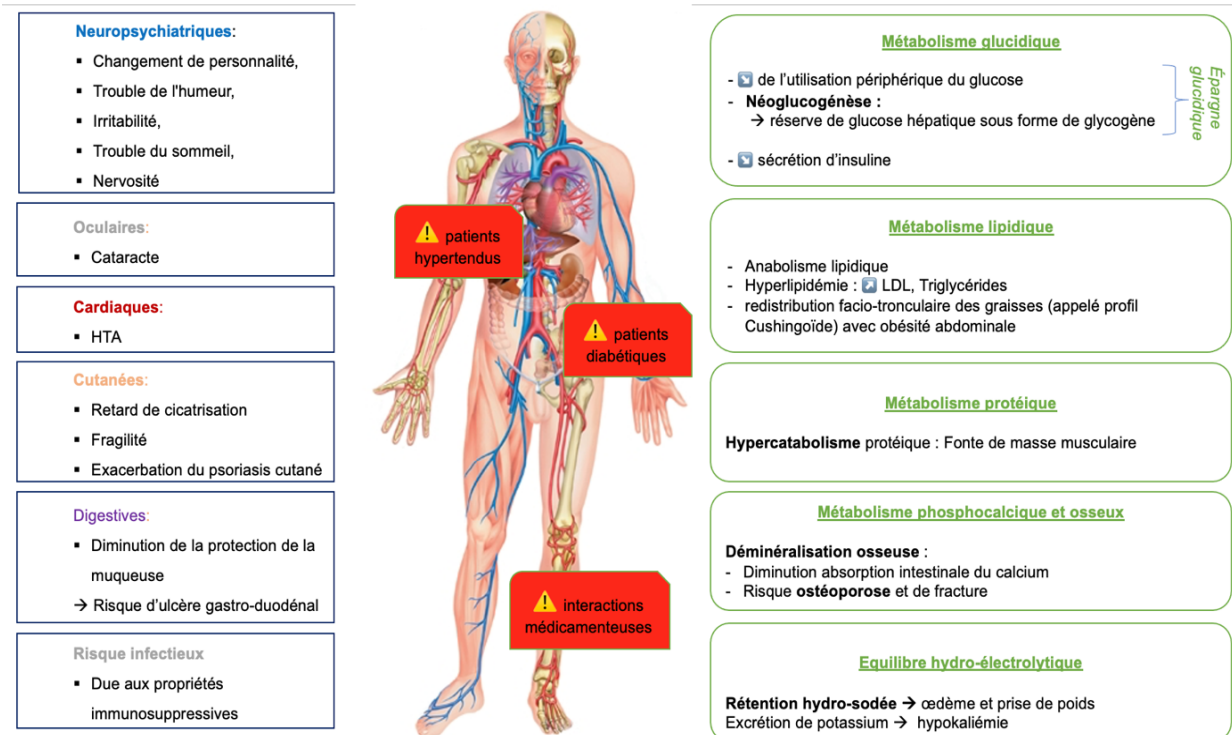


Figure 25: Récapitulatif des différentes complications et perturbations métaboliques induites par la corticothérapie systémique

### III.1.2. L'accompagnement du pharmacien dans le traitement par biothérapie

#### III.1.2.1. Support indispensable à la dispensation pharmaceutique : l'ordonnance médicale

Tout d'abord, il convient de bien définir le support de cette dispensation : l'ordonnance. En effet, ces médicaments généralement coûteux, nécessitent une prescription particulière sur une ordonnance dite d'exception pour pouvoir bénéficier d'un remboursement et d'une prise en charge. Celle-ci doit être conforme au modèle *Cerfa 12708\*02*, comportant 4 volets (Annexe 8) :

- Volet 1 à conserver par l'assuré ;
- Anciennement les volets 2 et 3 : à joindre à la feuille de soins en vue du remboursement et dont l'un est destiné au contrôle médical ;
- Volet 4 à conserver par le pharmacien pour une durée de conservation de 3 ans conseillée.

Une fiche d'information thérapeutique (FIT), établie par la commission de transparence, accompagne l'inscription de ces molécules sur la liste des médicaments remboursables. Elle permet au prescripteur d'attester de l'adéquation de sa prescription par rapport à l'indication thérapeutique et aux conditions de prescription et d'utilisation du médicament (152).

- **Conditions de prescriptions : qui peut prescrire un biomédicament ?**

La plupart des biomédicaments indiqués et utilisés dans le traitement du RP nécessitent une prescription initiale hospitalière (PIH) annuelle réservée à certains spécialistes : en rhumatologie, en dermatologie, en médecine interne et en pédiatrie (dans le cas d'une arthrite juvénile).

Depuis 2019, pour les anti-TNF $\alpha$  (l'adalimumab, le certolizumab, le golimumab et l'etanercept) l'initiation de traitement nécessite une PIH mais les renouvellements peuvent être prescrits par un spécialiste de ville sans nécessité de renouveler la PIH. Concernant l'ustekinumab, le secukinumab et l'ixekizumab, une PIH annuelle est obligatoire et est réservée à certains médecins spécialistes. Le renouvellement peut se faire par un médecin de ville spécialiste accompagné de la PIH annuelle datant de moins d'un an.

La prescription du biomédicament doit comporter, en théorie, la DCI du médicament et le nom commercial.

### **III.1.2.2. Les biosimilaires : substitution, interchangeabilité (153)**

Un médicament biologique similaire (biosimilaire) est comme le biomédicament, produit à partir d'une source biologique (ou en est extrait). Ce sont souvent des protéines de grandes tailles et complexes. De ce fait, le biosimilaire est naturellement variable. De plus, les procédés de fabrication étant propres à chaque fabricant, le biosimilaire ne peut être strictement identique au biomédicament de référence (tableau 19).

L'objectif est de démontrer que le biosimilaire est cliniquement équivalent en termes d'efficacité et d'effets indésirables au médicament biologique de référence ayant déjà l'AMM et dont le brevet est tombé dans le domaine public. Il doit également être de la même forme pharmaceutique et être utilisé à la même posologie que le biomédicament de référence (tableau 19). Ainsi, pour obtenir l'AMM, le biosimilaire doit répondre à des exigences supplémentaires par rapport à un médicament générique qui répond simplement à la notion de bioéquivalence (équivalence des biodisponibilités) (tableau 20).

L'intérêt des médicaments biosimilaires est tout d'abord d'ordre économique. En effet, le prix d'un biosimilaire est en général 30% inférieur au prix du biomédicament de référence du fait de l'économie réalisée par le laboratoire sur les frais de recherche. En stimulant la concurrence, le prix du biomédicament de référence est également abaissé. Il y a donc un véritable impact sur les coûts engendrés par ces médicaments à la sécurité sociale. De plus, les biosimilaires augmentent le nombre de biomédicaments disponibles ce qui peut être réellement bénéfique dans l'accès au traitement par les patients lors des tensions d'approvisionnement, des ruptures de stocks ou autres problèmes au niveau de la production.



- **Concernant l’interchangeabilité, la permutation et la substitution des médicaments biologiques par des biosimilaires**

On appelle **interchangeabilité** la possibilité de remplacer un médicament par un autre médicament au même effet clinique. Cette notion regroupe alors les termes de **permutation** (le prescripteur remplace un médicament par un autre avec le même objectif thérapeutique pour le patient) et **la substitution**, c’est-à-dire la délivrance, par le pharmacien, d’un autre médicament équivalent et interchangeable. Le fait d’autoriser l’interchangeabilité par la permutation ou la substitution, est une décision prise au niveau national.

Actuellement en France, seul le médecin prescripteur de la spécialité de référence peut à n’importe quel moment du parcours de soins, prescrire un biosimilaire présent sur la liste (Annexe 9), en accord avec le patient. Or, la substitution par un biosimilaire par le pharmacien d’officine est interdite.

Tableau 19 : Caractéristiques spécifiques aux médicaments biologiques similaires (biosimilaires)

Source : Guide d’information destiné aux professionnels de la santé, élaboré par EMA et Commission Européenne (154)

<b>Forte similarité avec le médicament de référence</b>	Le médicament biosimilaire est doté de propriétés physiques, chimiques et biologiques très semblables à celles du médicament de référence. Il peut y avoir de légères différences par rapport au médicament de référence qui ne sont pas cliniquement significatives en ce qui concerne la sécurité ou l’efficacité.
<b>Aucune différence significative au niveau clinique par rapport au médicament de référence</b>	Aucune différence ne doit affecter la performance clinique. Les études cliniques fournies en vue de l’approbation d’un médicament biosimilaire confirment que les éventuelles différences n’auront pas d’effet sur la sécurité ni l’efficacité.
<b>Variabilité du médicament biosimilaire dans des limites strictes</b>	Une légère variabilité n’est permise que lorsqu’il est établi scientifiquement qu’elle n’influence pas la sécurité ni l’efficacité du médicament biosimilaire. La marge de variabilité autorisée pour un médicament biosimilaire est la même que celle autorisée entre les lots du médicament de référence. Le respect de cette marge est assuré par un procédé de fabrication solide permettant de garantir que tous les lots du médicament présentent la qualité requise.
<b>Mêmes normes strictes de qualité, de sécurité et d’efficacité</b>	Les médicaments biosimilaires sont approuvés selon les mêmes normes strictes de qualité, de sécurité et d’efficacité que celles qui s’appliquent à tous les autres médicaments.

Tableau 20 : Comparaison entre un médicament générique et un médicament biosimilaire  
 Source : d'après le Guide d'information destiné aux professionnels de la santé

	Médicament générique	Médicament biosimilaire
<b>Différences dans le processus de production</b>	Production par synthèse chimique	Source biologique
	Possibilité d'obtenir une molécule identique	Molécule produite similaire mais pas identique du fait de la variabilité naturelle de la molécule et du procédé de fabrication
<b>Différences structurales</b>	Petites molécules chimiques	Grandes molécules, structures complexes
<b>Différences dans le processus d'approbation en vue de l'AMM</b>	Données complètes exigées sur la qualité pharmaceutique	Données complètes exigées sur la qualité pharmaceutique + Études comparant structure et l'activité biologique du biosimilaire avec le biomédicament de référence
	Concept de la bioéquivalence (même biodisponibilité entre princeps et générique)	Preuve de biosimilarité par comparaison
	Dossier de demande AMM : dossier bibliographique et étude de bioéquivalence pharmacocinétique	Dossier demande AMM : - Dossier pré-clinique (études pharmacodynamie, toxicologie) - Dossier clinique : essais cliniques de phase I et III
	Toutes les indications thérapeutiques du médicament de références sont extrapolées une fois la bioéquivalence démontrée	Données de sécurité, d'efficacité peuvent être exigées  Efficacité et sécurité doivent être démontrées pour chaque indication

### III.1.2.3. Particularités de la forme pharmaceutique : injection, chaîne du froid et élimination

Les biothérapies nécessitent une administration particulière, car sous-cutanée, qu'il est important de prendre en compte.

Elles se présentent sous la forme d'une seringue préremplie ou d'un stylo auto-injecteur nécessitant un apprentissage préalable pour l'administration mais également des informations quant aux conditions de conservation de ces produits.

En effet, le pharmacien veillera au respect de la chaîne du froid et à la bonne compréhension par le patient de la notion de thermosensibilité de ces molécules : conservation à l'abri de la lumière, au réfrigérateur (entre +2 et +8°C) mais ces dispositifs ne doivent jamais être congelés. Le pharmacien doit fournir une pochette ou une glacière isotherme disponible sur demande du patient auprès des laboratoires, pour le transport si nécessaire. Le dispositif d'administration doit toujours être stocké au réfrigérateur sans la pochette isotherme utilisée uniquement pour le transport. Le tableau 21 regroupe les modalités de conservation de chaque produit.

La méthodologie de l'injection est normalement abordée et/ou accompagnée d'un infirmier, mais celle-ci doit être clairement maîtrisée par le patient. Elle se déroule de la façon suivante (107),(155) :

- Tout d'abord il est nécessaire que le patient détermine un moment de la journée, de la semaine propice à la réalisation de son injection. En effet cet acte nécessite une véritable instauration de routine, dans le calme, sans se presser.
- Pour une administration sans douleur et plus de confort pour le patient, il est conseillé de sortir le dispositif du réfrigérateur 20-30 min avant l'administration. Ne pas secouer le dispositif d'administration.
- Le patient se lave les mains et les sèche à l'aide d'une serviette ou d'un mouchoir en papier propre. Il convient de nettoyer le plan de travail également (à l'alcool par exemple).
- Le patient désinfecte la zone à piquer (alcool, par des mouvements circulaires). Concernant le choix de la zone à piquer : la cuisse, l'abdomen ou éventuellement le bras si l'injection est réalisée par une tierce personne.

La zone doit être distante d'au moins 3 cm par rapport à la dernière injection. Ainsi l'idéal est d'alterner les zones en formant un carré : abdomen gauche puis droit puis cuisse droite et enfin cuisse gauche. Si le patient n'utilise qu'une zone (que les cuisses ou que l'abdomen) il est nécessaire d'alterner les 2 côtés. Dans tous les cas, il convient de rappeler au patient que la zone choisie pour l'administration doit être saine, sans plaie, ni plaque de psoriasis, ni vergeture et à une paume de main du nombril si administration au niveau de l'abdomen. Il peut éventuellement utiliser un carnet de suivi afin d'y inscrire la date de l'injection et le site d'injection. Le patient ne doit pas injecter à travers les vêtements.

- Contrôle de la date de péremption et de l'aspect de la solution :
  - o HUMIRA® est limpide et incolore (156)
  - o SIMPONI® et CIMZIA® sont limpides à légèrement opalescents, incolores à jaunes pâles (157),(87)

- ENBREL® et STELARA® sont limpides, incolores à jaunes pâles (90),(158)
- L'injection doit se faire lentement :
  - Faire le pli cutané à l'aide de l'autre main
  - Pour le stylo auto-piqueur, le positionner à 90° par rapport à la peau, appuyer et attendre environ 10 secondes avant de le retirer
  - Pour la seringue préremplie : la positionner à 45° (car injection SC) par rapport à la peau, injecter le produit doucement en appuyant sur le piston.
- Désinfecter le point de piqûre sans frotter ni masser. Un léger saignement au niveau du point d'injection peut se produire, mettre un pansement.
- Jeter le stylo/seringue dans un collecteur DASRI prévu à cet effet (stocké à l'abri des enfants des jeunes enfants). Ces collecteurs sont disponibles à l'officine : le pharmacien le délivre gratuitement et récupère les collecteurs pleins. Les compresses, bouchons et emballages sont à jeter avec les ordures ménagères.
- Ne jamais recapuchonner les seringues ! Les stylos auto-piqueurs sont équipés d'un système protégeant l'aiguille.

Tableau 21 : Modalités de conservation des biomédicaments sous forme injectable

Médicament	Thermosensibilité	Photosensibilité	Commentaire
<b>HUMIRA®</b> <b>(adalimumab)</b> <b>(156)</b>			Seringues préremplies peuvent être conservées à des températures allant jusqu'à 25 °C pendant <b>14 jours maximum</b> , à l'abri de la lumière. Après cette période, le médicament doit être jeté.
<b>CIMZIA®</b> <b>(certolizumab)</b> <b>(87)</b>	À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).  Une fois la chaîne du froid rompu, ils ne peuvent pas être remis au réfrigérateur  Ne pas congeler.	Conservation dans l'emballage extérieur  À l'abri de la lumière.	Les seringues préremplies peuvent être conservées à température ambiante (jusqu'à 25 °C) sur <b>une seule période de 10 jours maximum</b> et à l'abri de la lumière.  Les seringues doivent être jetées si elles ne sont pas utilisées sur cette période.
<b>SIMPONI®</b> <b>(golimumab)</b> <b>(157)</b>			Peut être conservé à des températures allant jusqu'à 25 °C maximum pendant une période allant <b>jusqu'à 30 jours</b> , mais sans dépasser la date de péremption initiale. La nouvelle date de péremption doit être inscrite sur l'emballage.

	Une fois conservée à température ambiante, il ne peut pas être à nouveau conservé au frais.
<b>ENBREL® (etanercept) (90)</b>	Peut être conservé à une température ne dépassant pas 25°C pendant une <b>durée maximum de 4 semaines</b> , non renouvelable.  Il ne doit pas être mis à nouveau au réfrigérateur.
<b>STELARA® (158)</b>	Les seringues préremplies peuvent être conservées à température ambiante jusqu'à 30 °C pendant une période <b>30 jours maximum</b> .

#### III.1.2.4. Conduite à tenir en cas d'oubli de prise du traitement de fond

Les modalités de rattrapage sont propres à chaque molécule, le pharmacien doit vérifier les RCP des médicaments afin de guider au mieux les patients et les rassurer sur les conséquences de l'oubli. Il convient de tenir compte du rythme d'administration de la molécule.

De manière générale, il est du devoir du pharmacien de rappeler qu'une bonne observance du traitement de fond est indispensable pour le bon équilibre de la pathologie dans l'objectif d'une rémission ou d'une faible activité de la pathologie. L'oubli peut arriver mais ne doit pas être trop fréquent. Dans ce cas, il peut être nécessaire de revoir le jour et le moment de prise, de créer des rappels de prise par exemple. Néanmoins certaines situations comme un état infectieux par exemple, peut imposer la suspension de la prise du traitement. Il est donc important de surveiller tout état de fièvre et d'en informer le médecin afin qu'il puisse apprécier la sévérité de l'infection, la traiter et éventuellement suspendre ou non le traitement de fond.

Nous allons développer la conduite à tenir en cas d'oubli, pour les principales molécules indiquées dans le RP.

- **Oubli de prise du traitement de fond conventionnel**

Comme nous l'avons vu dans la partie sur le traitement par méthotrexate, la posologie est hebdomadaire. Elle est associée à la prise d'acide folique dans les 24 à 48 heures suivantes. En cas d'oubli de prise du méthotrexate quelle que soit sa forme, dans les deux jours qui suivent le jour habituel de prise, le patient peut prendre sa dose oubliée et devra aussi adapter sa prise d'acide folique. En aucun cas le patient ne doit doubler la dose suivante en cas d'oubli de prise ! Si l'oubli est constaté plus de deux jours après le jour habituel, il ne doit pas prendre son traitement et il est conseillé au patient de contacter son médecin.

Si le patient est sous léflunomide, le mode d'administration est quotidien. En cas d'oubli de prise constaté dans les 6 heures qui suivent l'heure habituelle de prise, le patient doit prendre le comprimé immédiatement et la prise suivante à l'horaire habituel. Si l'oubli est constaté plus

de 6 heures après l'horaire habituel de prise, le patient ne doit pas prendre le comprimé oublié et attendre la prise suivante à l'horaire habituel sans doubler la dose.

- **Oubli de prise d'un traitement par biothérapie**

Les biothérapies s'administrent toutes par voie sous-cutanée à des fréquences différentes mais jamais de manière quotidienne. Ainsi, il peut arriver d'oublier de réaliser son injection. Selon la biothérapie, le rythme d'administration étant différent, la conduite à tenir en cas d'oubli diffère également. Il est conseillé au patient de contacter son médecin afin de revoir éventuellement la date de la prochaine injection.

Quelques exemples de conduite à tenir selon la molécule oubliée :

- HUMIRA® (adalimumab) s'administre toutes les 2 semaines. Ainsi, en cas d'oubli de moins de 7 jours, faire l'injection. Si l'oubli est supérieur à 7 jours après la date présumée de l'injection, ne pas faire l'injection et attendre la prochaine. Dans tous les cas, ne pas doubler la dose ni décaler le rythme d'administration.
- SIMPONI® s'administre mensuellement, le même jour chaque mois. En cas d'oubli, il faut faire l'injection dans tous les cas. Si l'oubli est inférieur à 2 semaines après la date présumée de l'injection, la prochaine injection se fera à la date initiale prévue le mois suivant. Si l'oubli est supérieur à 2 semaines, il faudra décaler le rythme initial en changeant le jour du mois prévu par celui de la nouvelle injection. Par exemple, si l'injection se fait tous les 5 du mois : si le patient se rend compte le 25 janvier qu'il a oublié de faire son injection initialement prévue le 5, il devra s'administrer SIMPONI® immédiatement et changer de jour à partir de février il s'injecte tous les 25 du mois à la place du 5.
- CIMZIA® s'administre toutes les 2 semaines. En cas d'oubli, faire l'injection et reprendre le rythme aux dates prévues initialement.
- ENBREL® s'administre toutes les semaines. Si l'oubli jusqu'à 2 jours avant la prochaine administration prévue, faire l'injection et continuer avec le rythme initialement prévu.
- STELARA® s'administre toutes les 12 semaines en dose d'entretien. En cas d'oubli, le patient s'administre immédiatement le traitement et une modification de la date de la prochaine injection peut être envisagée selon le délai d'oubli de la dose.
- ORENCIA® s'administre toutes les semaines. Si l'oubli ne dépasse pas 3 jours après la date prévue, faire l'injection immédiatement. Au-delà de 3 jours, le patient doit contacter son médecin pour programmer la prochaine date d'administration.

- **Oubli de prise des comprimés d'anti-JAK**

En cas d'oubli du comprimé d'OTEZLA®, la dose oubliée doit être prise le plus rapidement possible. S'il est presque l'heure de la prise suivante, ne pas reprendre la dose oubliée mais poursuivre le traitement à l'heure habituelle.

XELJANZ® s'administre deux fois par jour. En cas d'oubli d'une dose, prendre la dose suivante selon l'horaire prévu, à l'heure prévue. Ne pas doubler la dose pour compenser l'oubli.

La forme LP (libération prolongée) du RINVOQ® fait qu'il n'est administré qu'une seule fois par jour. En cas d'oubli constaté dans la journée, prendre le comprimé. Si l'oubli est constaté le lendemain, le comprimé oublié ne doit pas être pris et le patient prend son comprimé à l'heure habituelle sans doubler la dose.

### **III.1.3. Place du pharmacien dans la sécurité d'emploi des médicaments**

#### **III.1.3.1. Le rôle central du pharmacien dans les interactions médicamenteuses**

La prise en charge pluridisciplinaire de la maladie avec de multiples prescripteurs peut compliquer la mise en évidence d'interactions médicamenteuses.

Le pharmacien d'officine délivre les ordonnances et peut donc centraliser les données à l'aide d'outils comme le dossier pharmaceutique (DP) ou le dossier médical partagé (DMP).

Le DP est mis en œuvre par le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP). Il est disponible depuis 2007. Il recense les traitements dispensés dans les quatre derniers mois et permet ainsi de sécuriser la dispensation médicamenteuse en détectant la redondance thérapeutique et limite le risque d'interactions médicamenteuses (159).

Le DMP fonctionne comme un carnet de santé numérique et permet de retracer l'historique de soins du patient et donne accès, avec l'accord de celui-ci, à des comptes rendus hospitaliers, à des résultats d'examens, aux antécédents médicaux, aux éventuelles allergies et aux autres informations utiles à la prise en charge globale du patient. Il sera intégré en 2022 dans le nouveau service « Mon espace santé ».

L'intérêt pour le pharmacien d'officine est d'avoir accès à tous les médicaments, y compris sans ordonnance, pouvant être pris par le patient au moment où il délivre un traitement.

Les interactions médicamenteuses des différents médicaments ont été traitées dans les parties correspondantes aux traitements du RP.

#### **III.1.3.2. Pharmacovigilance et gestion des risques**

Les molécules utilisées dans le traitement de fond du RP, notamment les nouvelles biothérapies et les petites molécules ciblées, sont récentes et en perpétuelle évolution. Une vigilance face aux effets indésirables est renforcée du fait du manque de données post-AMM sur la l'ensemble de la population. Il est donc important que le pharmacien d'officine soit intégré dans cette démarche de pharmacovigilance et de sécurité des médicaments.

- **Pharmacovigilance**

La pharmacovigilance consiste à informer, surveiller et prévenir le risque d'effets indésirables des médicaments commercialisés. Elle comprend (160) :

- Le recueil, l'évaluation et l'enregistrement des effets indésirables déclarés par les professionnels de santé les patients ou associations de patients dans l'un des 31 centres régionaux de pharmacovigilance ;
- La mise en place d'enquêtes pour analyser les risques et le profil de sécurité d'emploi des médicaments mais également la mise en place et le suivi des plans de gestion de risques ;
- La prise de mesures correctives comme les précautions/restrictions d'emploi, les contre-indications et les retraits de produits ;
- La diffusion et la communication de toute information concernant la sécurité d'emploi des médicaments aux professionnels de santé et au public.

Le pharmacien d'officine a le devoir de déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament au centre régional de pharmacovigilance dont il dépend (CRPV de Limoges).

La déclaration peut se faire soit de façon dématérialisée, directement sur le site du CRPV via un portail de déclaration, soit par courrier, téléphone ou éventuellement fax après avoir téléchargé et complété le formulaire de déclaration.

- **Le plan de gestion des risques (PGR)**

Il s'agit d'un outil mis en place depuis 2005 qui fait partie de l'AMM des médicaments récemment mis sur le marché. Pour la plupart d'entre eux, ils sont établis au niveau européen. Les PGR sont requis pour les médicaments contenant une nouvelle substance active, pour les médicaments déjà commercialisés pour lesquels des changements significatifs interviennent (nouveau dosage, nouvelle indication, nouvelle voie d'administration) ou pour les médicaments déjà commercialisés pour lesquels des problèmes de sécurité d'emploi sont apparus (tels qu'un effet indésirable ou une interaction médicamenteuse). Le PGR permet de prévenir et de caractériser les risques associés à un médicament, de compléter les données disponibles au moment de la mise sur le marché et de surveiller les conditions réelles d'utilisation. Si nécessaire, il peut inclure une pharmacovigilance renforcée sur certains des risques mis en évidence dans le PGR, des études de sécurité d'emploi, des études d'utilisation ou des mesures additionnelles de réduction du risque (actions de communication des risques via des documents d'information pour les professionnels de santé ou les patients) (161).

- Exemple du RINVOQ® (upadacitinib) un anti-JAK (162) :

Le PGR de RINVOQ® détaille les risques importants, la manière dont ces risques peuvent être minimisés et comment obtenir des informations supplémentaires sur les risques et les informations manquantes (tableau 22).

Ainsi, des mesures additionnelles de réduction des risques ont été mises en place concernant les risques d'infections graves et opportunistes (y compris la tuberculose et le zona), les malformations fœtales après une exposition *in utero*, les événements indésirables cardiaques majeurs et les événements thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire).



Tableau 22 : Liste des risques importants et des informations manquantes

Source : Avis de la commission de la transparence du RINVOQ® (132)

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infections graves et opportunistes, y compris la tuberculose</li> <li>- Zona</li> </ul>
<b>Risques importants potentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumeur maligne</li> <li>- Événement indésirable cardiaque majeur (MACE)</li> <li>- Événement thromboembolique veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire)</li> <li>- Perforation gastro-intestinale</li> <li>- Lésion hépatique d'origine médicamenteuse</li> <li>- Malformation foetale après une exposition in utero</li> </ul>
<b>Informations manquantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilisation chez les personnes âgées de 75 ans et plus</li> <li>- Impact sur l'efficacité des vaccins</li> <li>- Utilisation chez les patients présentant une infection chronique non traitée par l'hépatite B ou l'hépatite C</li> <li>- Utilisation chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée</li> <li>- Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère</li> <li>- Tolérance à long terme</li> </ul>

#### • Les médicaments sous surveillance renforcée

Tous les mois depuis 2013, l'EMA publie une liste des médicaments sous surveillance renforcée (disponible sur le site de l'EMA). Il s'agit de médicaments récemment mis sur le marché qui manquent de données sur leur utilisation à long terme. Il ne s'agit donc pas de médicaments dangereux pour la santé. Ces médicaments sont identifiables par la présence d'un triangle noir inversé dans le RCP et la notice (figure 26). Les critères suivants imposent systématiquement une surveillance renforcée : le médicament contient une nouvelle substance active autorisée dans l'Union Européenne depuis 2011, il s'agit d'un médicament biologique avec un recul limité depuis la commercialisation, il bénéficie d'une autorisation conditionnelle (des données complémentaires sont attendue du laboratoire détenteur de l'AMM) ou d'une autorisation exceptionnelle (le laboratoire ne peut pas fournir un ensemble de données complet), des études complémentaires sont nécessaires (données sur l'utilisation prolongée par exemple). À tout moment, le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA peut placer un médicament sous surveillance renforcée (161).

Par exemple, dans la liste publiée en février 2022 nous avons cherché l'adalimumab, anti-TNF $\alpha$  utilisée depuis des années dans le RP avec la spécialité HUMIRA® : les nouveaux biosimilaires de l'adalimumab figurent dans cette liste de médicaments à surveillance renforcée car leur mise sur le marché est récente (contrairement à l'HUMIRA®) (Annexe 10).

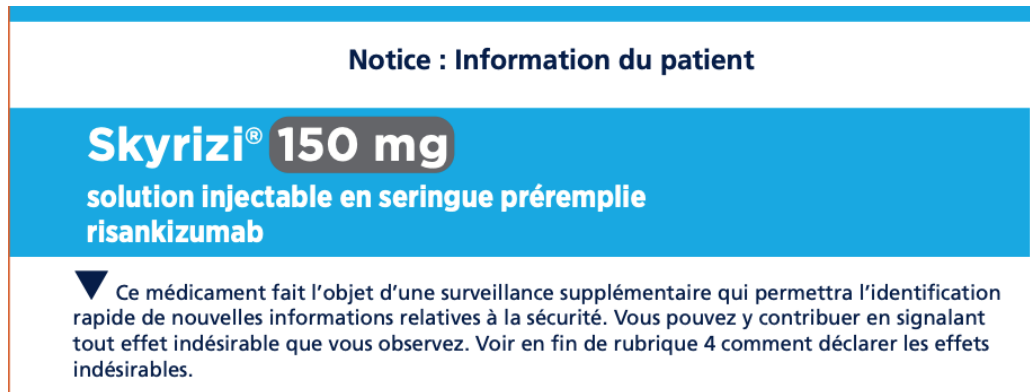


Figure 26: Extrait de la notice du SKYRIZI, médicament à surveillance renforcée (163)

### III.2. Accompagner les patients au-delà de leurs traitements

Le traitement de la maladie rhumatismale ne repose pas que sur le traitement pharmacologique et nécessite une véritable équipe pluridisciplinaire pour sa prise en charge.

Tout d'abord le patient doit apprendre à vivre avec sa pathologie car elle fait partie de lui à vie. Il est donc le premier à pouvoir agir dessus. Il peut être entouré de diverses personnes afin d'améliorer son quotidien. Le rhumatisme psoriasique ne comprend pas que l'aspect fonctionnel et physiologique, il existe toute une dimension psycho-sociale et professionnelle à explorer pour une prise en charge complète de la maladie.

#### III.2.1. Vivre avec une maladie chronique (164)

Le RP est une maladie chronique pouvant être un véritable handicap au quotidien pour les patients nécessitant certains ajustements. Néanmoins, il est important de conserver une activité professionnelle et sociale et d'apprendre à vivre avec la maladie.

Vivre avec une maladie chronique peut générer du **stress et de l'anxiété** qui sont de véritables facteurs déclenchants et aggravants des poussées inflammatoires de la maladie et peuvent même détourner le patient de son traitement : un véritable cercle vicieux peut se mettre en route. Il est donc dans l'intérêt du patient d'apprendre à gérer son stress. Pour cela, l'entourage mais aussi les associations de patients peuvent aider ce dernier à se confier afin d'éloigner le stress. De plus, l'activité physique peut se révéler un véritable allié. Elle permet à la fois de mieux appréhender l'anxiété mais aussi d'apporter des bénéfices physiques à la maladie en elle-même. Les exercices de relaxation permettent de détendre également via une relaxation musculaire. Il peut être intéressant de conseiller aux patients anxieux d'éviter certains aliments et habitudes pourvoyeurs d'anxiété, par exemple la caféine, l'alcool, le tabac, les sodas, qui sont des aliments accentuant l'anxiété.

Il est conseillé à tout le monde de **pratiquer une activité physique régulière**, d'autant plus lorsqu'on souffre d'un rhumatisme inflammatoire. En plus des bienfaits sur le moral vu précédemment, le sport permet au patient atteint de RP de soulager ses douleurs et raideurs, de se renforcer musculairement et d'améliorer sa posture. De plus, la maladie inflammatoire étant un facteur de risque cardiovasculaire, l'activité physique permet de réduire les risques cardiométaboliques en renforçant la fonction cardiaque, pulmonaire et en maintenant un poids normal. Cependant, certaines activités doivent être évitées pour limiter l'impact sur les articulations : il s'agit des activités avec de forts impacts comme la course à pied ou bien le tennis. *A contrario*, les activités comme la natation, le fitness, le vélo et la marche à pied sont à faible impact pour les articulations. Les étirements sont à conseiller particulièrement car ils permettent de diminuer les pressions au niveau des articulations en agissant sur les tendons et les ligaments souvent rigides. De plus, certains patients atteints de RP se plaignent de raideurs matinales, s'étirer au lever permet un déverrouillage en douceur.

Le pharmacien se doit de rappeler les mesures hygiéno-diététiques, notamment **l'arrêt du tabac** qui doit faire partie intégrante du traitement. Il peut ainsi aider le patient dans sa démarche ou du moins l'inciter à se poser des questions lors d'actions telles que « le mois sans tabac » par exemple. Le pharmacien étant accessible, il doit être à la disposition du patient en cas de souhait d'arrêt du tabac. L'alimentation n'influence peut-être pas la maladie mais elle joue un rôle essentiel dans la prévention des comorbidités associées à la pathologie inflammatoire. En effet, adopter une alimentation saine et équilibrée permet la réduction du risque cardiovasculaire, prévient la déminéralisation osseuse et limite la surcharge pondérale qui est néfaste pour les articulations (qui sont déjà atteintes par la maladie inflammatoire). Le pharmacien doit également rappeler les conseils diététiques associés à la prise de certains médicaments (Cf Corticothérapie).

Le pharmacien dispense principalement des médicaments mais il peut aussi dispenser des orthèses et autres dispositifs médicaux. Les orthèses permettent de limiter les mouvements des articulations douloureuses ainsi que prévenir et limiter les déformations.

**La reconnaissance du handicap** permet une amélioration du quotidien des patients et a donc des bénéfices non médicamenteux sur la maladie. En effet, les maladies chroniques évolutives sont reconnues comme un handicap depuis la loi du 11 février 2005 (165). Si le patient salarié souffrant de cette pathologie le souhaite, il peut demander de façon temporaire une reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH). Elle permet d'obtenir des aides pour l'insertion professionnelle ou d'avoir des aménagements, des conseils dans l'emploi et des fonds de compensation. Il convient de faire un dossier auprès de la MDPH (maison départementale des personnes handicapées) avec le médecin traitant ou rhumatologue. En plus de la RQTH, elle permet l'obtention d'une carte de stationnement européen, d'une carte de station debout pénible et des indemnités proportionnelles au pourcentage d'handicap.

Il existe une aide financière, la prestation de compensation du handicap (PCH), destinée à financer les besoins liés à la perte d'autonomie. Elle regroupe des aides humaines, des aides techniques, des aménagements (domicile, véhicule) et des aides spécifiques.

### III.2.2. L'importance d'une prise en charge pluridisciplinaire de la maladie (166)

Rhumatologue, médecin traitant, autres spécialistes, psychologue, kinésithérapeute, infirmier, ergothérapeute, diététicien, pharmacien, patients experts, assistante sociale ont tous un rôle

dans la prise en charge du patient souffrant de RP. Le médecin seul ne suffit pas à la prise en charge optimale de la maladie, il doit donc travailler en interdisciplinarité et orienter les patients vers d'autres professionnels de santé.

Du fait des comorbidités de la maladie, le patient peut être amené à consulter d'autres spécialistes comme le dermatologue, le cardiologue mais également des diététiciens/nutritionnistes.

En effet, des traitements physiques complémentaires aux traitements médicamenteux peuvent être proposés aux patients. Ils reposent sur des séances de kinésithérapie qui peuvent permettre de soulager les douleurs et les autres symptômes de la maladie, de maintenir une mobilité voir d'augmenter l'amplitude, de prévenir d'éventuelles déformations et d'apprendre les bons gestes pour mieux vivre la maladie au quotidien. L'ergothérapeute peut aider le patient à aménager son quotidien. La prescription de certains dispositifs médicaux : orthèses, chaussures et semelles orthopédiques, des aides techniques (fauteuil roulant) ou mécaniques (cannes, béquilles) peut être proposée dès que nécessaire.

La prise en charge de la dimension psychologique peut être réalisée en collaboration avec un psychologue ou un psychiatre.

Une assistante sociale peut aider le patient à réaliser ses démarches notamment de reconnaissance de handicap. Les associations de patients sont un réel soutien et jouent un véritable rôle (tableau 23). En effet, les patients atteints de pathologies chroniques bénéficient d'un savoir important, d'expériences sur le vécu de la maladie et les traitements, les parcours de soins et les besoins.

Les infirmiers peuvent aider le patient aux gestes d'auto-administration des médicaments notamment des biothérapies.






La société française de rhumatologie (SFR) en partenariat avec les associations de patients a créé une application gratuite : **Hiboot+®** (167). Elle permet un réel accompagnement pour le quotidien des patients atteints de rhumatismes inflammatoires grâce à de nombreux outils :

- des rappels de jour de prise du traitement,
- des mises en situation de la vie quotidienne avec le traitement,
- des fiches conseils et des informations pour répondre aux éventuelles questions, avec un système de messagerie,
- une évaluation et un suivi de l'état de santé.

Les patients peuvent également intégrer **des programmes d'ETP** (éducation thérapeutique du patient). On peut définir l'ETP de la manière suivante : « *L'éducation thérapeutique du patient est un processus continu, dont le but est d'aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient* » d'après la HAS (168). L'objectif des programmes d'ETP est de permettre l'acquisition et le maintien des capacités d'autosoins ainsi que l'acquisition et la mobilisation des capacités d'adaptation par le patient. Le pharmacien peut participer à des programmes d'ETP en tant qu'acteur. Il peut aussi au comptoir renseigner les patients sur la possibilité de participer à de tels programmes.

Tableau 23 : Exemple de quelques associations de patients pouvant être utiles pour les patients souffrant de rhumatisme psoriasique

Source : tableau crée à partir du projet Fédératif Hospitalo-Universitaire IMMUNE-MEDIATED INFLAMMATORY DISEASES AND TARGETED THERAPIES (169)

Association	Logo	Site internet
Association Française de Lutte Anti-Rhumatismale		<a href="http://www.aflar.org">www.aflar.org</a>
Association Française des Polyarthritiques et des rhumatismes inflammatoires chroniques		<a href="http://www.polyarthrite.org">www.polyarthrite.org</a>
Association Nationale de Défense contre l'Arthrite Rhumatoïde		<a href="http://www.polyarthrite-andar.com">www.polyarthrite-andar.com</a>
Association France Spondyloarthrites		<a href="http://www.spondylarthrite.org">www.spondylarthrite.org</a>
France Psoriasis		<a href="http://francepsoriasis.org">francepsoriasis.org</a>

### III.2.3. Le point sur la vaccination et le risque infectieux

#### III.2.3.1. La vaccination (170),(171),(172),(173),(174)

La question de la vaccination est un point essentiel à aborder. En effet, la situation sanitaire actuelle et les nouvelles missions confiées aux pharmaciens en font de véritables acteurs, au cœur même de l'acte vaccinal. De manière générale, l'incidence des infections et leur gravité sont plus élevées chez les patients atteints de maladies rhumatismales inflammatoires (ou de maladies auto-immunes systémiques) que dans la population générale. De ce fait, la vaccination représente un moyen de prévention des infections et tient alors une place importante dans la prise en charge des patients atteints de maladies chroniques dont le RP. L'objectif est donc de renforcer l'immunité affaiblie à la fois par la maladie mais également par les traitements. Ce processus commence avant l'instauration d'un traitement de fond : vérification des vaccins à jour. Nous allons voir que certains vaccins sont fortement recommandés, alors que d'autres sont contre-indiqués.

L'efficacité des vaccins tient compte de la maladie sous-jacente, du type de traitement de fond utilisé mais également du type de vaccin. Néanmoins, même si l'immunogénicité des vaccins chez ces patients peut être réduite, elle reste persistante. La principale peur des patients face à la vaccination dans le cadre d'une maladie telle que le RP, est le risque de déclencher une poussée. Or, ce risque n'est que théorique tandis que le risque infectieux demeure réel et qu'une infection peut être à l'origine d'une poussée inflammatoire de la maladie.

**Avant l'instauration** d'un traitement par biothérapie et/ou une corticothérapie, il convient de faire le point sur le calendrier vaccinal (Annexe 11) afin de vérifier que les vaccins du patient soient à jour, notamment les vaccins obligatoires. Le médecin peut effectuer les vaccinations manquantes et fixer un délai d'attente pour l'initiation de la biothérapie, afin que ce dernier n'impacte pas la réponse vaccinale (au moins 3 semaines, 4 idéalement).

**Au cours du traitement** par biothérapie et/ou corticothérapie à dose immunosuppressive, les vaccins dits inactivés (grippe saisonnière, pneumocoque) sont fortement recommandés tandis que les vaccins vivants atténués (ROR, BCG, VZV, FJ) sont contre-indiqués (tableau 24). La corticothérapie à dose immunosuppressive correspond à 10 mg d'équivalent-prednisone par jour, depuis plus de deux semaines.

**Après l'arrêt d'un traitement** par immunosuppresseur, biothérapie ou corticothérapie immunosuppressive, le délai à respecter pour l'administration d'un vaccin vivant est au minimum de trois mois. A noter, les bolus de corticothérapie contre-indiquent également l'administration de vaccins vivants jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement.

Les vaccinations contre la grippe saisonnière et le pneumocoque sont spécifiquement recommandés et peuvent être réalisées en même temps, sur deux sites d'injections différents. La vaccination contre la grippe saisonnière est annuelle. En effet, le virus de la grippe évolue chaque année d'où l'importance d'une vaccination annuelle. Le vaccin se compose de 4 souches de virus principaux (2 souches de virus A et 2 souches de virus B). Il s'administre par voie injectable en intramusculaire (ou sous-cutané profond). Il est important de préciser aux patients que la protection immunitaire est assurée en 2 à 3 semaines après l'injection, d'où l'importance de se faire vacciner le plus tôt possible avant que la grippe ne sévisse. Pour la vaccination anti-pneumocoque, le schéma vaccinal recommandé chez les immunodéprimés comporte une vaccination par le vaccin conjugué 13-valent (PREVENAR 13®) puis le vaccin polysaccharidique non conjugué (PNEUMOVAX®) au moins 8 semaines plus tard, puis rappel PNEUMOVAX® tous les 5 ans. Les vaccins sont généralement bien tolérés, les principaux effets indésirables sont la douleur au point d'injection et des réactions plus générales (fièvre, frissons, courbatures, fatigue). Le rappel du vaccin contre diphtérie, tétanos, poliomyélite (dTP) chez les patients sous traitements immunosuppresseurs, est recommandé tous les 10 ans. Concernant l'utilisation des vaccins vivants (le ROR, la varicelle et la fièvre jaune) : s'il n'y a pas d'urgence à l'initiation du traitement de fond, il faut prendre le temps d'administrer ces vaccins (s'ils ne le sont pas déjà) avant l'instauration d'un traitement immunosuppresseur par biothérapie ou corticothérapie. La vaccination contre la varicelle peut être proposée en cas d'absence d'antécédent de la maladie (au moins 6 semaines avant le début du traitement). S'il s'agit d'une vaccination ROR ou le vaccin contre la fièvre jaune, un intervalle de 4 semaines avant de débiter le traitement pour le RP est à respecter. Ce dernier vaccin est conseillé aux patients qui voyagent dans des zones à risques. Le BCG quant à lui, est systématiquement contre-indiqué (tableau 24).

Tableau 24: Tableau d'administration des vaccins inactivés et des vaccins vivants chez les patients traités par immunosuppression

Vaccins	Recommandations/Schémas de vaccination dans le RP
<b>Vaccins inactivés</b>	
dTcaP/dTP (Diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche acellulaire)	Une dose rappel dTcaP à 25 ans Puis rappel dTP tous les 10 ans
<b>Pneumocoque</b>	Une dose de vaccin conjugué 13-valent, puis une dose de vaccin non conjugué 23-valent au moins 2 mois après la première dose. Rappel tous les 5 ans du vaccin non conjugué 23-valent.
Méningocoque C conjugué	Une dose de vaccin jusqu'à 24 ans révolus (idem population générale)
Hépatite B	Idem population générale
<b>Grippe</b> (injectable)	Une injection annuelle
<b>COVID-19 (ARNm)</b>	2 injections espacées de 21j + rappel à partir de 5 mois après la dernière injection
<b>Vaccins vivants atténués</b>	
<b>BCG</b>	<b>Contre-indiqué</b> systématiquement
<b>Rougeole-oreillons-rubéole</b>	<b>Contre-indiqué</b> → Vaccination à réaliser avant la mise sous traitement
<b>Varicelle</b>	<b>Contre-indiqué</b> → Vaccination à réaliser avant la mise sous traitement
<b>Fièvre jaune</b>	<b>Contre-indiqué</b> → Vaccination à réaliser avant la mise sous traitement
<b>Rotavirus</b>	<b>Contre-indiqué</b>

### III.2.3.2. Sensibilité accrue aux infections : vigilance au comptoir

Le risque infectieux est important à prendre en compte pour le patient. Dans un premier temps, nous avons vu que l'infection pouvait être un des facteurs déclenchants de la maladie RP. De plus, par leurs propriétés immunosuppressives, les corticoïdes et les autres médicaments indiqués dans le RP présentent un risque accru d'infection au cours du traitement.

En effet, avant toute instauration de traitement par biothérapie, la recherche d'une infection est indispensable. Du fait de l'immunosuppression qu'ils induisent, les biothérapies exposent à un risque d'infections (tuberculose, infections à pyogènes ou opportunistes) pouvant engager le pronostic vital du patient. D'où l'importance de les détecter avant la mise sous traitement par des examens pré-thérapeutiques mais également au cours du traitement pour en limiter la gravité.

Des infections nasopharyngées, rhinopharyngites, des infections virales (réactivation d'hépatite par exemple) ou encore des infections parasitaires peuvent être rencontrées. Le risque infectieux peut aussi être lié au type d'injection, par exemple avec pose de cathéter en milieu hospitalier.

Le risque de réactivation tuberculeuse est l'un des risques graves qu'il faut contrôler lors d'un bilan pré-thérapeutique. En effet, ces tuberculoses peuvent être particulièrement sévères et les nombreuses manifestations extra-pulmonaires rendent le diagnostic difficile. Le dépistage de cette pathologie débute par un interrogatoire à la recherche de tout antécédent de la maladie, suivie du test dermique à la tuberculine (IDR) et d'une radiographie thoracique. Dans le cas où l'un de ces éléments est positif, un traitement antituberculeux est recommandé trois semaines avant de débiter la biothérapie souhaitée. Le traitement repose soit sur une bithérapie à base de rifampicine et d'isoniazide en une prise le matin à jeun pendant 3 mois ; soit l'isoniazide seul pendant 9 mois si le patient est intolérant à la rifampicine, s'il est très âgé ou cirrhotique.

Concernant les corticoïdes, des doses supérieures à 10 mg par jour, une durée de plus de 14 jours de traitement ou une dose cumulée supérieure à 700 mg, sont des facteurs de risques infectieux. Il s'agit le plus souvent d'infections bactériennes dites courantes telles que le *Staphylococcus aureus*, l'*Haemophilus* ou encore le pneumocoque mais aussi de candidoses cutanéomuqueuses.

Il en est de même avec le méthotrexate, des infections sévères aiguës ou chroniques (comme la tuberculose, le VIH) sont incompatibles avec l'introduction d'un immunosuppresseur tel que le MTX.

Ainsi, une surveillance est nécessaire sous traitement immunosuppresseur. La règle indispensable pour les patients : **toute fièvre supérieure à 38°C ou autre signe d'infection (plaie infectée, rhume, cystite) nécessite une consultation médicale au plus vite.**

Le pharmacien doit aussi avoir entièrement intégré cette notion de contre-indication en cas d'infections actives chroniques ou aiguës (Tuberculose, VIH, VHB chronique, ainsi que toute infection virale bactérienne ou parasitaire en cours). La vigilance se fait également au comptoir, lorsqu'un patient vient se plaindre de fièvre, de symptômes évoquant une infection. Il faut toujours se renseigner sur l'éventuel traitement pris par le patient (MTX, biothérapie, anti-JAK) car il s'agit du rôle du pharmacien d'officine.

Il n'est pas rare qu'un patient sous traitement antirhumatismal se voit recourir à une chirurgie notamment orthopédique. La problématique, essentiellement infectieuse, impose de se



questionner sur la gestion du traitement dans ce cadre. Le risque de développer une infection post-opératoire est à craindre en cas de maintien du traitement. Que disent les recommandations ? Elles préconisent un arrêt de la biothérapie 2 à 6 semaines avant, dans le cas d'une intervention programmée. Une cicatrisation complète est nécessaire avant reprise des anti-TNF $\alpha$ .

En conclusion, les conseils pouvant être donnés en communs aux DMARDs : l'ensemble de ces traitements entraînent une immunosuppression qui est évidemment recherchée pour contrôler la maladie RP. Ainsi, les patients doivent connaître les signes évocateurs d'une infection : fièvre supérieure à 38°C, la toux, des maux de ventre, un essoufflement, une éruption cutanée, les douleurs urinaires, mais également toute plaie ou brûlure pouvant être la porte d'entrée aux agents infectieux. Dans le cas où le patient suspecte une infection, il doit contacter son médecin qui lui communiquera la démarche à suivre, à savoir poursuivre le traitement ou le suspendre quelque temps. Une vigilance s'impose également devant tout geste invasif qu'il s'agisse de soins de pédicure ou de soins dentaires. C'est pourquoi il est conseillé aux patients de réaliser ces soins médicaux avant l'instauration du traitement. Vigilance également en cas d'actes non médicaux tels que les piercings ou tatouages. Enfin, de manière générale, le patient doit vérifier l'absence de fièvre ou d'infection avant l'administration de son traitement.

### **III.2.3.3. Voyage et exposition solaire**

Tout d'abord, il convient de vérifier les vaccins nécessaires sachant que les vaccins vivants atténués sont contre indiqués avec les traitements de fond. De manière générale, il faut anticiper le voyage car si un vaccin est nécessaire la couverture vaccinale n'est effective qu'au bout de quelques semaines. Il existe des consultations spécialisées de médecine des voyages qui peuvent être proposées au patient souhaitant voyager.

Comme nous l'avons vu précédemment, certains traitements nécessitent des conditions de conservation à des températures entre 2 et 8 °C. Des mallettes isothermes existent et sont fournies par les laboratoires. Si le voyage se fait en avion, il faut conseiller au patient de conserver son traitement en cabine plutôt qu'en soute. Un ajustement des prises peut être mis en place avec le médecin dans le cas où les conditions de conservation ne peuvent pas être respectées.

Le patient devra voyager avec un certificat médical, en anglais de préférence, accompagné d'une ordonnance pour justifier de la présence du traitement en cabine.

S'il s'agit d'un voyage en Europe, il est conseillé au patient de se munir d'une carte européenne d'Assurance Maladie. Cette dernière se commande directement via le compte AMELI du patient. Il est donc important d'anticiper le voyage pour prévoir tous les documents nécessaires. Il est préférable que le patient emporte avec lui un traitement symptomatique en cas de poussée inflammatoire lors du voyage.

Encore une fois, la prévention infectieuse est primordiale ! Elle passe comme nous l'avons déjà vu, par la vaccination mais également par des mesures hygiéno-diététiques plus ou moins importantes selon le pays de destination.

Dans les zones à risques, ce sont les mêmes règles qui s'appliquent à tous, qu'on soit atteint de pathologie ou non :

- lavage régulier des mains (eau + savon, gel hydro alcoolique) : avant chaque repas, après chaque passage aux toilettes, avant toute manipulation d'aliments ;
- consommer uniquement de l'eau en bouteille capsulée ou rendue potable ;
- ne pas consommer de glace, ni de glaçons ;
- peler les fruits, ne pas manger de crudités, d'aliments froids, de jus de fruits ;
- ne pas consommer de coquillages ;
- se protéger des moustiques.

Concernant l'exposition solaire, sous corticothérapie la peau est fragilisée. Il faut être vigilant quel que soit le traitement. En cas de traitement par méthotrexate et/ou AINS (général et local), un risque de photosensibilisation existe. Avec les biothérapies et les inhibiteurs de JAK, il n'y a pas de photosensibilisation décrite. Le respect des règles de protections solaires reste tout de même indispensable pour limiter les effets néfastes du soleil comme dans la population générale.

Vigilance aussi aux AINS lors de fortes chaleurs surtout si le patient pratique une activité physique (type randonnée) car ils sont éliminés par les reins. Il faut éviter toute déshydratation.

#### **III.2.4. Place de la phytothérapie et de l'aromathérapie dans l'arsenal thérapeutique du pharmacien d'officine**

De plus en plus de patients s'intéressent à la médecine non conventionnelle et aux traitements alternatifs en complément de leur traitement et/ou pour apporter un sentiment de bien-être pouvant être bénéfique à leur pathologie.

En effet, le RP est une pathologie chronique qui implique qu'on ne peut la guérir complètement. Les traitements ont pour but de diminuer l'activité de la pathologie dans l'objectif d'entraîner une rémission.

Aujourd'hui, nous remarquons une tendance générale des patients à s'orienter vers les médecines naturelles comme la phytothérapie, l'aromathérapie ou la gemmothérapie. Il peut être intéressant de les proposer en complément du traitement de fond et non en remplacement. Ils peuvent permettre de compléter le traitement et d'améliorer la qualité de vie des patients. Néanmoins, ce n'est pas une thérapie dépourvue de conséquences et il est du rôle du pharmacien de vérifier les interactions médicamenteuses éventuelles et d'orienter au mieux leurs patients.

##### **III.2.4.1. Quelques exemples de plantes utilisées pour leurs propriétés anti-inflammatoires (175)**

Nous pouvons conseiller ces plantes particulièrement chez les patients qui veulent limiter la prise d'AINS par exemple. De manière générale, par mesures de précautions, nous déconseillons l'usage de ces plantes chez les enfants, les femmes enceintes ou allaitantes.

Les deux premières plantes suivantes contiennent des dérivés salicylés permettant une action rapide mais qui nécessitent certaines précautions :

- La reine des prés, *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.

Ses propriétés anti-inflammatoires et antalgiques sont liées à la présence de dérivés salicylés. Elle peut alors être utilisée en traitement de fond ou de crise. Contrairement aux AINS, la reine des prés n'entraîne pas d'effets indésirables gastro-intestinaux (dus aux tanins qui protègent la muqueuse gastrique). Ce sont les fleurs de reine des prés qui sont utilisées en cure d'un mois maximum, sous forme d'infusion (2,5 à 6 g en une à trois prises par jour).

Elle est retrouvée dans les spécialités Arkogélules reine des prés® et Elusanes reine des prés®, et dans des compléments alimentaires (Curalgic®).

- Le saule blanc, *Salix alba* L.

D'après l'HMPC, l'écorce de saule est utilisée sous différentes formes en cure d'un mois : extrait secs aqueux, extrait fluide hydro-alcoolique, de teinture, d'infusion ou de poudre.

On doit ses propriétés anti-inflammatoires à la présence de salicoside, qui après hydrolyse intestinale subit une oxydation hépatique en acide salicylique. Le saule entraîne moins d'effets indésirables gastro-intestinaux que les AINS.

L'écorce de saule est retrouvée dans des compléments alimentaires comme Arkogélules saule® (seule) ou en association dans Arkofluides® articulation ou Phytostandard® (synergie d'harpagophytum et de saule).

Ces deux plantes, le saule et la reine des prés, présentent un risque de réactions allergiques à type de rash, de prurit ou d'asthme. Elles sont donc contre-indiquées en cas d'hypersensibilité aux AINS, en cas d'asthme, d'ulcère gastro-duodéal en évolution, en cas de déficit en glucose-6 phosphate déshydrogénase et au 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse.

Une vigilance s'impose car les patients peuvent être traités par AINS, la prise de ces plantes est déconseillée avec les AINS. Elles sont également déconseillées en cas de traitement par anticoagulant.

D'autres plantes peuvent être citées et agissent via des composés différents :

- L'Harpagophyton, *Harpagophytum procumbens* DC.

Elle possède des propriétés anti-inflammatoires et antalgiques dues à la présence d'iridoïdes (harpagoside). L'HMPC recommande l'utilisation de la racine secondaire en cure d'un mois à un dosage de 50 mg par jour.

L'Harpagophyton est retrouvée dans des spécialités comme Elusanes harpagophyton®, Harpadol Arkogélules® ou Dolosoft®.

L'Harpagophyton peut être à l'origine d'effets indésirables gastro-intestinaux (nausées, vomissements et diarrhées), de céphalées et de réactions cutanées. Son utilisation est contre-indiquée en cas d'ulcère gastro-duodéal.

Des études suggèrent le potentiel inhibiteur enzymatique du CYP450 de l'Harpagophyton. Or comme nous l'avons vu, les anti-JAK sont métabolisés par le CYP3A4 : prudence en cas d'association.

- Le Cassis, *Ribes nigrum* L.

Les feuilles de cassis contiennent des tanins aux propriétés anti-inflammatoires.

D'après l'HMPC, les feuilles de cassis s'utilisent en cure d'un mois, sous la forme d'infusion (2 à 4 g de drogue 3 fois par jour) ou d'extraits secs aqueux (169 mg 1-3 fois par jour).

On retrouve le cassis dans un médicament Arkogélules cassis® et dans un complément alimentaire Chondrosteo + articulations®.

- La grande ortie, *Urtica dioïca* L. et la petite ortie, *Urtica urens* L.

D'après l'HMPC, les feuilles d'orties sont utilisées en cure d'un mois sous forme d'infusion de feuilles séchées (2 à 4 g, trois fois par jour), d'extraits secs aqueux ou hydroalcooliques (la posologie est fonction du rapport d'extraction), de teinture mère (50 gouttes par jour) ou d'extraits de plantes standardisés (EPS) (une cuillère à café par jour).

Les feuilles d'orties peuvent être à l'origine de troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées) ou de réactions cutanées (prurit).

L'ortie est retrouvée dans un médicament Elusanes ortie® (extrait sec aqueux) mais on la retrouve dans des compléments alimentaires comme Phytalgic® capital articulations.

Le cassis et l'ortie sont contre-indiquées en cas d'hypersensibilité aux substances actives et dans les pathologies qui nécessitent une réduction des apports hydriques (comme l'insuffisance cardiaque et rénale sévère).

- Le Frêne élevé, *Fraxinus excelsior* L.

L'HMPC recommande l'utilisation des feuilles de frêne en cure d'un mois sous forme de décoction de feuilles séchées (20 g dans un litre d'eau à prendre en plusieurs prises par jour) ou d'infusion (10 à 30 g dans un litre d'eau bouillante en 2-3 prises).

La tisane Mediflor® confort articulaire contient du frêne en association avec d'autres plantes aux mêmes propriétés (cassis, ortie, reine des prés).

- L'Arnica, *Arnica montana* L.

On utilise le capitule séché (contient des lactones sesquiterpéniques) uniquement en usage externe sur peau saine : infusion pour compresses (2 g dans 100 ml d'eau), teinture pour compresse et en pommade. La posologie est de 2-3 applications par jour pendant quelques jours.

Les effets indésirables sont principalement des réactions allergiques (d'où l'utilisation à court terme). L'utilisation d'arnica par voie orale est interdite du fait du risque d'effets indésirables graves (troubles digestifs, cardiaques, neurologiques et respiratoires).

Son utilisation est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la substance active ou aux autres plantes de la famille des Astéracées (par exemple l'Achillée millefeuille, l'Ambroisie à feuilles d'armoise, la grande et la petite Bardane, l'Absinthe).

On retrouve la teinture d'arnica dans Arnicagel®.

- La Boswellie, *Boswellia serrata* Roxb.

L'OMS reconnaît un usage de la résine de boswellie dans le traitement des rhumatismes sous forme d'extrait sec alcoolique (300-350 mg, 3 fois/j).

Plusieurs compléments alimentaires contiennent en association la boswellie : Nutralgic®, Chondosteo® Flash.

De légers troubles gastro-intestinaux et des réactions allergiques sont possibles après la prise de boswellie.

- Le curcuma, *Curcuma longa* L.

La curcumine contenue dans le rhizome du curcuma possède des propriétés anti-inflammatoires. L'HMPC ne reconnaît son usage traditionnel que dans les douleurs digestives, mais il évoque son utilisation dans les douleurs articulaires. Son usage est recommandé pendant 2 semaines sous forme de poudre ou d'infusion.

Des effets indésirables sont rapportés après la prise de curcuma : des flatulences, une sécheresse buccale et une irritation gastrique.

Son utilisation est contre-indiquée en cas d'obstruction des voies biliaires ou en cas d'hypersensibilité à la substance. Vigilance car un risque d'interaction avec les AINS, les antiagrégants plaquettaires et les hypolipémiants ont été rapportés. De plus, le curcuma est un **inhibiteur du cytochrome P450** (3A4 et 1A2), ainsi un risque d'interaction avec les médicaments métabolisés par le CYP450 existe. Or comme nous l'avons vu, les anti-JAK sont métabolisés par le CYP3A4. L'association de curcuma avec ce traitement de fond pourrait augmenter la concentration en anti-JAK.

On retrouve sa présence dans des compléments alimentaires en association à d'autres plantes : Chondro-Aid Flex 24®, Arkogélules curcuma pipérine®

#### III.2.4.2. Les huiles essentielles anti-inflammatoires

De manière générale, nous les déconseillons chez les enfants et chez les femmes enceintes ou allaitantes.

L'huile essentielle de **Gaulthérie couchée** (*Gaultheria procumbens*) est très connue pour ses propriétés anti-inflammatoires dues à sa composition relativement élevée en salicylate de méthyle (plus de 95%). Du fait de sa composition, certaines précautions sont à prendre en considération : elle est déconseillée chez les personnes sensibles à l'aspirine/AINS et chez le patient traité par anticoagulant. Elle s'utilise par voie externe, en dilution dans une huile végétale d'arnica ou de calophylle inophylle (par exemple 2 gouttes dans un peu d'huile végétale, en massage doux sur l'articulation douloureuse 3-4 fois par jour jusqu'à l'amélioration des symptômes).

L'huile essentielle **d'Eucalyptus citronné** (*Eucalyptus citriodora*) possède une action anti-inflammatoire puissante due à sa forte concentration en citronellal, un aldéhyde monoterpénique. Elle s'utilise également par voie externe directement en massage doux sur la zone douloureuse. L'utilisation synergique des deux huiles essentielles est possible, en dilution dans une huile végétale.

D'autres huiles essentielles peuvent être utilisées comme celle d'Hélichryse italienne (réduction de l'œdème) ou celle de Menthe poivrée (antalgique, effet froid). Dans tous les cas, il convient de tenir compte du patient (âge, sexe), de son terrain (asthmatique, psoriasis cutané) et des éventuelles contre-indications (prise d'anticoagulants oraux). C'est pourquoi il est indispensable que les patients demandent conseil au pharmacien en amont.

## Conclusion

---

La compréhension des mécanismes physiopathologiques du RP a permis de cibler les traitements afin d'améliorer l'efficacité et le handicap engendré par une telle pathologie sur les déformations. Néanmoins, la maladie reste encore mal comprise et la découverte de nouvelles voies inflammatoires pourrait mener au développement de nouvelles molécules.

Il paraît indispensable de comprendre au mieux les contraintes mécaniques et leurs relations avec l'activation de la cascade inflammatoire pour aller vers une médecine plus personnalisée qui impliquerait le choix d'un traitement ciblé associé à de vrais programmes individuels de rééducation. Comme nous l'avons vu, le RP est une pathologie hétérogène. Ainsi, le challenge serait d'avoir un traitement pour chaque forme de rhumatisme psoriasique. Avec les nombreuses molécules disponibles et celles à venir, peut-être que les rhumatologues pourront agir en fonction de la forme du rhumatisme psoriasique en cause et des comorbidités associées. Par exemple, aujourd'hui nous savons que les anti-IL23 n'ont pas d'effets sur les atteintes axiales mais sont très efficaces sur l'atteinte cutanée associée. La recherche de nouvelles molécules et de nouvelles cibles thérapeutiques est un véritable enjeu.

Les traitements symptomatiques très longtemps utilisés comme seuls traitements sont de moins en moins utilisés face à l'arrivée des traitements de fond conventionnels et par biothérapies. Même s'ils n'ont pas d'effet sur le long terme, qu'ils ne sont pas efficaces sur l'activité structurale de la pathologie ou sur la maladie de peau souvent associée, il n'en reste pas moins de précieux alliés sur le court terme en cas de crises.

Le RP est donc une véritable maladie chronique à part entière au fort retentissement sur la qualité de vie des patients. En effet, elle a un impact à la fois physique dû aux déformations et aux douleurs engendrées, psychologique (anxiété, dépression, honte), fonctionnelle (fatigue, qualité du sommeil, activité sexuelle) et sociale (relations avec la famille, relations professionnelles). La prise en charge va donc au-delà du traitement anti-rhumatismal puisqu'elle doit prendre en compte l'impact sur la qualité de vie mais également prendre en charge les comorbidités. Ces dernières sont très fréquentes et doivent être identifiées, notamment les comorbidités cardiovasculaires, mais aussi l'anxiété et la dépression.

La place du pharmacien d'officine dans la prise en charge du RP passe par plusieurs points. Dans un premier temps, il est l'acteur de la dispensation des médicaments et des conseils associés. Mais le rôle du pharmacien d'officine va au-delà, en passant par l'écoute active du patient et de ses éventuelles questions, en proposant des conseils pour améliorer les conditions de vie du patient souffrant de rhumatisme psoriasique (prise en charge de la fatigue, de l'anxiété par exemple). Acteur dans la prise en charge pluridisciplinaire, le pharmacien peut également intégrer un programme d'éducation thérapeutique afin d'accompagner les patients : ces derniers deviennent alors des acteurs de leur prise en charge en vue d'une meilleure observance et d'une adhésion thérapeutique.

## Références bibliographiques

---

1. Moll JMH, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1 janv 1973;3(1):55-78.
2. Rhumatisme psoriasique - symptômes, causes, traitements et prévention [Internet]. VIDAL. [cité 16 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
3. Psoriasis AF. Qu'est ce que le rhumatisme psoriasique ? [Internet]. Association France Psoriasis. 2016 [cité 16 févr 2021]. Disponible sur: <https://francepsoriasis.org/la-maladie/comprendre/rhumatisme-psoriasique/quest-ce-que-le-rhumatisme-psoriasique/>
4. Villani AP, Rouzaud M, Sevrain M, Barnetche T, Paul C, Richard M-A, et al. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. août 2015;73(2):242-8.
5. Lukas C. Épidémiologie du rhumatisme psoriasique. *Rev Rhum Monogr*. 1 sept 2020;87(4):245-8.
6. Tiwari V, Brent LH. Psoriatic Arthritis [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2020 [cité 12 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547710/>
7. Diseases and Conditions Psoriatic Arthritis [Internet]. [cité 17 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Diseases-Conditions/Psoriatic-Arthritis>
8. Psoriasis AF. Vrai / Faux sur le psoriasis [Internet]. Association France Psoriasis. 2016 [cité 17 févr 2021]. Disponible sur: <https://francepsoriasis.org/la-maladie/comprendre/psoriasis/vrai-faux-sur-le-psoriasis/>
9. Talotta R, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Masala IF. Psoriatic arthritis: From pathogenesis to pharmacologic management. *Pharmacol Res*. 1 oct 2019;148:104394.
10. Lories R. Physiopathologie du rhumatisme psoriasique. *Rev Rhum Monogr*. 1 sept 2020;87(4):249-53.
11. Stuart PE, Nair RP. Genome-wide Association Analysis of Psoriatic Arthritis and Cutaneous Psoriasis Reveals Differences in Their Genetic Architecture. *Am J Hum Genet*. déc 2015;97(6):816-36.
12. Sankowski AJ, Łebkowska UM, Ćwikła J, Walecka I, Walecki J. Psoriatic arthritis. *Pol J Radiol*. 2013;78(1):7-17.
13. WILSON FC, ICEN M, CROWSON CS, McEVOY MT, GABRIEL SE, KREMERS HM. Incidence and Clinical Predictors of Psoriatic Arthritis in Patients With Psoriasis: A Population-Based Study. *Arthritis Rheum*. 15 févr 2009;61(2):233-9.
14. Ocampo D V, Gladman D. Psoriatic arthritis. F1000Research [Internet]. 20 sept 2019 [cité 27 mars 2021];8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6758836/>
15. Darmon O. Rhumatisme psoriasique et auto-immunité. Faculté de médecine de Marseille; 2020.
16. Pr Manuelle VIGUIER, Pr Marie BEYLOT-BARRY, Dr Sandra LY. DERMATO-INFO, le psoriasis [Internet]. [cité 24 févr 2022]. Disponible sur: <https://dermato-info.fr/fr/les-maladies-de-la-peau/le-psoriasis#fermer>



17. Hecquet S, Aubin F. Le psoriasis du rhumatisme psoriasique. Rev Rhum Monogr. 1 sept 2020;87(4):295-301.
18. Psoriasis [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 5 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/psoriasis>
19. Collège National des Enseignants de Dermatologie. Cours Item 123 : Psoriasis Collège National des Enseignants de Dermatologie [Internet]. [cité 24 févr 2022]. Disponible sur: [http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato\\_20/site/html/1\\_11\\_113\\_1.html](http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_20/site/html/1_11_113_1.html)
20. Kim WB, Jerome D, Yeung J. Diagnostic et prise en charge du psoriasis. Can Fam Physician. avr 2017;63(4):e210-8.
21. Comité scientifique et experts VIDAL. Recommandations Psoriasis en plaques de l'adulte [Internet]. VIDAL. [cité 24 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/psoriasis-en-plaques-de-l-adulte-1625.html>
22. Rhumatisme psoriasique : améliorer le diagnostic précoce en utilisant les critères CASPAR [Internet]. VIDAL. [cité 22 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
23. Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. Psoriasis -Item 117 [Internet]. [cité 23 avr 2021]. Disponible sur: [http://www.lecofer.org/item-cours-1-6-0.php#ch\\_2](http://www.lecofer.org/item-cours-1-6-0.php#ch_2)
24. Gottlieb AB, Merola JF. Axial psoriatic arthritis: An update for dermatologists. J Am Acad Dermatol. janv 2021;84(1):92-101.
25. Combe B. Clinique, Diagnostic, pronostic, Imagerie [Internet]. Montpellier. Disponible sur: <https://urml-m.org/wp-content/uploads/2016/theses-rhumato/rhumatisme-psoriasique-diagnostic.pdf>
26. Orphanet. L'arthrite avec enthésite. 2009;16.
27. Ali Rida M, Chandran V. Challenges in the clinical diagnosis of psoriatic arthritis. Clin Immunol. mai 2020;214:108397.
28. Association France Psoriasis. Uvéite : qu'est-ce que c'est et comment la soigner ? [Internet]. Association France Psoriasis. 2015 [cité 3 mars 2022]. Disponible sur: <https://francepsoriasis.org/actualites/qu-est-ce-que-l-uveite/>
29. DR BRAMI R. Uvéites : ce que je dois savoir [Internet]. [cité 3 mars 2022]. Disponible sur: <https://colliot.docvitae.fr/la-maladie/uveites-ce-que-je-dois-savoir>
30. Jullien D, Fournié B, Boulinguez S. Onychopathie psoriasique : marqueur d'une atteinte inflammatoire profonde. Ann Dermatol Vénérologie. 1 juin 2011;138(6, Supplement 1):H13-7.
31. Kaine J, Song X, Kim G, Hur P, Palmer JB. Higher Incidence Rates of Comorbidities in Patients with Psoriatic Arthritis Compared with the General Population Using U.S. Administrative Claims Data. J Manag Care Spec Pharm. janv 2019;25(1):122-32.
32. Abdelhafid Guich. Comorbidités cardiovasculaires du rhumatisme psoriasique. Rev Marocaine Rhumatol. 2020;(51):3-9.
33. Perez-Chada LM, Merola JF. Comorbidities associated with psoriatic arthritis: Review and update. Clin Immunol. 1 mai 2020;214:108397.

34. Tournadre A, Villedon De Naide M, Fayet F, Soubrier M. Comorbidités dans le rhumatisme psoriasique : comment les évaluer en pratique ? Rev Rhum Monogr. 1 sept 2020;87(4):273-80.
35. Choueiri M, Pina Vegas L, Claudepierre P. Le rhumatisme psoriasique : diagnostic, critères et frontières. Rev Rhum Monogr. 1 sept 2020;87(4):254-60.
36. Rhumatisme psoriasique - Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 9 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-musculosquelettiques-et-du-tissu-conjonctif/troubles-articulaires/rhumatisme-psoriasique>
37. Berner J, Zufferey P. Rhumatologie: Rhumatisme psoriasique. Rev Med Suisse. janv 2015;11:139-42.
38. Le diagnostic - Association France Psoriasis [Internet]. [cité 8 juin 2021]. Disponible sur: <https://francepsoriasis.org/la-maladie/comprendre/rhumatisme-psoriasique/diagnostic/>
39. Villani AP et al. Symptômes que les dermatologues devraient rechercher dans la pratique quotidienne pour améliorer la détection du rhumatisme psoriasique chez les patients atteints de psoriasis : un consensus du groupe d'experts. Numéro Spéc Facteurs Risque Diagn Prise En Charge Arthrite Psoriasique Rev Systématiques Litt Opin Experts Un Groupe Dermatol. aout 2014;28(5):27-32.
40. Gervais E. Améliorer le diagnostic et la prise en charge du rhumatisme psoriasique, des questionnaires de dépistage à la consultation bi-disciplinaire. Rev Rhum Monogr. sept 2020;87(4):302-6.
41. Belinchón I, Salgado-Boquete L, López-Ferrer A, Ferran M, Coto-Segura P, Rivera R, et al. El papel del dermatólogo en el diagnóstico precoz de la artritis psoriásica: recomendaciones de un grupo de expertos. Actas Dermosifiliogr. déc 2020;111(10):835-46.
42. ACPM Guide des bonnes pratiques - Diagnostic différentiel [Internet]. [cité 15 juin 2021]. Disponible sur: [https://www.cmpa-acpm.ca/serve/docs/ela/goodpracticesguide/pages/manage\\_risk/The\\_diagnostic\\_process/differential\\_diagnosis-f.html](https://www.cmpa-acpm.ca/serve/docs/ela/goodpracticesguide/pages/manage_risk/The_diagnostic_process/differential_diagnosis-f.html)
43. Dinu A, Bucur S, Olteanu R, Constantin T, Raducan A, Baetu M, et al. Psoriatic arthritis: A permanent new challenge for dermatologists (Review). Exp Ther Med. juill 2020;20(1):47-51.
44. cours.pdf [Internet]. [cité 15 juin 2021]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato17/site/html/cours.pdf>
45. Saraux A, Claudepierre P, Pina Vegas L, Gossec L. Évaluation de l'activité du rhumatisme psoriasique. Rev Rhum Monogr. 1 sept 2020;87(4):281-7.
46. Kerschbaumer A, Smolen JS, Aletaha D. Disease activity assessment in patients with psoriatic arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 1 juin 2018;32(3):401-14.
47. DAPSA\_ENG.pdf [Internet]. [cité 17 juin 2021]. Disponible sur: [https://rheuma.charite.de/fileadmin/user\\_upload/microsites/ohne\\_AZ/m\\_cc13/rheuma/Teplates/DAPSA\\_ENG.pdf](https://rheuma.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/ohne_AZ/m_cc13/rheuma/Teplates/DAPSA_ENG.pdf)

48. Combe PB, Sibilia PJ. Définition et gestion de la rémission dans la polyarthrite rhumatoïde et les autres rhumatismes inflammatoires. *Lett Rhumatol.* mars 2014;(400):6.
49. Gudu T, Gossec L. Impact du rhumatisme psoriasique sur la qualité de vie. *Rev Rhum Monogr.* 1 sept 2020;87(4):288-94.
50. Gialouri CG, Fragoulis GE. Disease activity indices in psoriatic arthritis: current and evolving concepts. *Clin Rheumatol.* mai 2021;(40):4427-35.
51. Assurance maladie. Définition de l'ALD [Internet]. [cité 21 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-vienne/medecin/exercice-liberal/prescription-prise-charge/prise-charge-situation-type-soin/situation-patient-ald-affection-longue-duree/definition-ald>
52. Les traitements du rhumatisme psoriasique [Internet]. VIDAL. [cité 22 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/rhumatisme-psoriasique/medicaments.html>
53. Aouad K, Gossec L. Recommandations pour le traitement du rhumatisme psoriasique en 2020. *Rev Rhum Monogr.* 1 sept 2020;87(4):320-5.
54. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Acosta-Felquer ML, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(5):1060-71.
55. Masson E. Actualisation 2018 des recommandations de la Société française de rhumatologie (SFR) pour la prise en charge en pratique courante des malades atteints de spondyloarthrite [Internet]. EM-Consulte. [cité 22 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1212519/actualisation-2018-des-recommandations-de-la-socie>
56. Richette P, Latourte A. Traitements symptomatiques et locaux dans le rhumatisme psoriasique. *Rev Rhum Monogr.* 1 sept 2020;87(4):307-9.
57. Prescription et surveillance des classes de médicaments les plus courantes chez l'adulte et chez l'enfant. Anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens [Internet]. [cité 23 juin 2021]. Disponible sur: <http://www.lecofer.org/item-cours-1-31-6.php>
58. Schemoul J, Poulain C, Claudepierre P. Stratégies thérapeutiques dans le rhumatisme psoriasique. *Rev Rhum.* 1 juin 2018;85(4):331-8.
59. Traitements corticoïdes - 2.1. Physiopathologie et stratégies thérapeutiques [Internet]. [cité 3 févr 2022]. Disponible sur: [http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/Concours/2012\\_Angers\\_Desgues\\_Baglin\\_Corticoides/co/module\\_traitement\\_corticoide\\_3.html](http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/Concours/2012_Angers_Desgues_Baglin_Corticoides/co/module_traitement_corticoide_3.html)
60. \*Corticoïdes : Les points essentiels [Internet]. [cité 25 août 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoïdes-les-points-essentiels>
61. BENFREHA A. Polyarthrite rhumatoïde: de la physiopathologie au traitement. Limoges; 2018.
62. Prati C, Verhoeven F, Chouk M, Wendling D. Traitement de fond et traitement ciblé du rhumatisme psoriasique. *Rev Rhum Monogr.* 7 juill 2020;87(4):310-9.

63. Ye W, Coates LC. Should Methotrexate Have Any Place in the Treatment of Psoriatic Arthritis? *Rheum Dis Clin N Am*. 1 août 2019;45(3):325-39.
64. Résumé des caractéristiques du produit - IMETH 10 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 août 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60819417&typedoc=R#RcpPosoAdmin>
65. Méthotrexate [Internet]. Prepaexocet: préparation à l'internat en pharmacie. [cité 13 août 2021]. Disponible sur: <http://prepaexocet.jimdofree.com/méthotrexate/>
66. Friedman B, Cronstein B. Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 1 mai 2019;86(3):301-7.
67. MTX\_02.pdf [Internet]. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: [http://cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/MTX-Dec2016/MTX\\_02.pdf](http://cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/MTX-Dec2016/MTX_02.pdf)
68. « Never Events » : les 12 événements qui ne devraient jamais arriver [Internet]. OMEDIT-MiP. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: <http://omedit-mip.jimdofree.com/securite-qualite/erreurs-medicamenteuses/never-events/>
69. MTX\_21.pdf [Internet]. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: [http://cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/MTX-Dec2016/MTX\\_21.pdf](http://cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/MTX-Dec2016/MTX_21.pdf)
70. Résumé des caractéristiques du produit - LEFLUNOMIDE EG 10 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67829054&typedoc=R>
71. Biomédicaments-etat-des-lieux-2014.pdf [Internet]. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/Biom%C3%A9dicaments-etat-des-lieux-2014.pdf>
72. LES BIOMÉDICAMENTS - Définition du biomédicament [Internet]. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: [http://untp2.crihan.fr/unsp/Concours/2016/Barata%20et%20Broutin\\_Tours\\_Les%20biom%C3%A9dicaments%5BTEXTE%5D/co/2\\_2.html](http://untp2.crihan.fr/unsp/Concours/2016/Barata%20et%20Broutin_Tours_Les%20biom%C3%A9dicaments%5BTEXTE%5D/co/2_2.html)
73. biomedicaments1.pdf [Internet]. [cité 14 sept 2021]. Disponible sur: <https://mabimprove.univ-tours.fr/wp-content/uploads/biomedicaments1.pdf>
74. Brault P. État des lieux de la réglementation relative à la prescription et à la délivrance des médicaments biosimilaires, analyse des politiques de santé, des enjeux économiques et des stratégies industrielles mises en œuvre pour favoriser leur développement [Internet] [Sciences pharmaceutiques]. Université de Caen Normandie; 2018. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02115571>
75. 36aaab9f-2521-429a-a06c-d4977ebf95c3.pdf [Internet]. [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/36aaab9f-2521-429a-a06c-d4977ebf95c3>
76. Bejan-Angoulvant T, Alexandre J. Mécanismes d'action et toxicités potentielles des anticorps monoclonaux. *Anticorps Monoclonaux En Thérapeutique*. déc 2019;35(12):1114-20.

77. Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - Septembre 2021 [Internet]. [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: [https://acthera.univ-lille.fr/co/module\\_Acthera.html](https://acthera.univ-lille.fr/co/module_Acthera.html)
78. Service d'immunologie de la Faculté de Pharmacie de Lille. Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique-Structure d'une Immunoglobuline [Internet]. Acthera. 2022 [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: [https://acthera.univ-lille.fr/co/01\\_structure.html](https://acthera.univ-lille.fr/co/01_structure.html)
79. Scheen AJ. nomenclature internationale des différents types d'anticorps monoclonaux. Rev Med Liège. 2009;64(5-6):244-7.
80. BARDET C. Les anticorps monoclonaux : pharmacothérapie et place dans la thérapeutique actuelle. [Limoges]: Faculté de Pharmacie de Limoges; 2012.
81. Type d'anticorps monoclonaux [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - Septembre 2021] [Internet]. [cité 30 sept 2021]. Disponible sur: [https://acthera.univ-lille.fr/co/04\\_type.html](https://acthera.univ-lille.fr/co/04_type.html)
82. Adalimumab Article [Internet]. [cité 6 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/93108#ref\\_18360621](https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/93108#ref_18360621)
83. Lubrano E, Scriffignano S, Perrotta FM. TNF-alpha inhibitors for the six treatment targets of psoriatic arthritis. Expert Rev Clin Immunol. 2 déc 2019;15(12):1303-12.
84. Claudepierre P, Wendling D, Cohen J-D. Anti-TNF alpha dans le traitement du rhumatisme psoriasique. Presse Médicale. 1 avr 2006;35(4, Part 2):647-55.
85. Mease PJ. Adalimumab in the treatment of arthritis. Ther Clin Risk Manag. mars 2007;3(1):133-48.
86. Anti-TNF alpha [Internet]. [cité 6 nov 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-tnf-alpha>
87. CIMZIA, RCP [Internet]. [cité 2 déc 2021]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200727148836/anx\\_148836\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200727148836/anx_148836_fr.pdf)
88. HUMIRA 40 mg/0,4 ml sol inj en stylo prérempli, RCP [Internet]. VIDAL. [cité 8 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/humira-40-mg-0-4-ml-sol-inj-en-stylo-prerempli-169160.html>
89. SIMPONI 50 mg sol inj en stylo prérempli, RCP [Internet]. VIDAL. [cité 8 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/simponi-50-mg-sol-inj-en-stylo-prerempli-95939.html>
90. ENBREL,RCP [Internet]. [cité 2 déc 2021]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210617152008/anx\\_152008\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210617152008/anx_152008_fr.pdf)
91. Thesaurus des interactions médicamenteuses. 2020;257.
92. Miossec P. Interleukine 17 et l'inflammation chronique : de la découverte au ciblage thérapeutique. Bull Académie Natl Médecine. avr 2016;200(4-5):933-42.
93. Miossec P. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. Nat Rev Drug Discov. oct 2012;11:763-76.
94. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Merola JF, Schett G, Scher JU, Warren RB, et al. Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis: results from a 48-week, randomised, double-blind,

- placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *The Lancet*. 8 févr 2020;395(10222):427-40.
95. EMA. Bimzelx [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 7 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bimzelx>
  96. COSENTYX 150 mg sol inj en stylo prérempli, RCP [Internet]. VIDAL. [cité 30 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/cosentyx-150-mg-sol-inj-en-stylo-prerempli-151263.html>
  97. TALTZ 80 mg sol inj en seringue préremplie, RCP [Internet]. VIDAL. [cité 30 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/taltz-80-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-170369.html>
  98. STELARA 90 mg sol inj en seringue préremplie, RCP [Internet]. VIDAL. [cité 27 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/stelara-90-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-98535.html>
  99. Avis de la Commission de la Transparence HAS, guselkumab [Internet]. [cité 7 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19117\\_TREMFYA\\_RP\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT19117.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19117_TREMFYA_RP_PIC_EI_AvisDef_CT19117.pdf)
  100. Tildrakizumab | Arthritis, Psoriatic, Clinical Trials [Internet]. [cité 7 mars 2022]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Arthritis%2C+Psoriatic&term=tildrakizumab+&country=&state=&city=&dist=>
  101. TREMFYA,RCP [Internet]. [cité 7 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_fr.pdf)
  102. SKYRIZI, RCP [Internet]. [cité 7 mars 2022]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211115153780/anx\\_153780\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211115153780/anx_153780_fr.pdf)
  103. CT-16598\_ORENCIA\_PIS\_EI\_NON\_DEMANDEE\_Avis2\_CT16598.pdf [Internet]. [cité 27 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16598\\_ORENCIA\\_PIS\\_EI\\_NON\\_DEMANDEE\\_Avis2\\_CT16598.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16598_ORENCIA_PIS_EI_NON_DEMANDEE_Avis2_CT16598.pdf)
  104. Flandrin L. Biothérapies des rhumatismes inflammatoires chroniques et médecins généralistes: une enquête « vraie-vie » dans le département du Var [Internet]. Faculté de médecine de Marseille; 2017. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01912881/document>
  105. Dernis-Labous E. Examens complémentaires recherchant les contre-indications absolues ou relatives des biothérapies. *Repères Pratiques Thérapeutiques*. 2012;3.
  106. Schmutz J-L, Barbaud A, Trechot P. Effets secondaires des anti TNF-alpha. *Ann Dermatol Vénéréologie*. déc 2005;132(12):1040.
  107. Valette L. Les anti-TNFα : création et mise en place d'un entretien pharmaceutique à l'officine [Internet]. Université de Caen Normandie; 2018. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01952987>
  108. Ambrosi P, Lafforgue P. Le cardiologue et les immunosuppresseurs. *Presse Médicale*. juin 2012;41(6P1):655-61.

109. ORENCIA 125 mg sol inj en seringue préremplie, RCP [Internet]. VIDAL. [cité 30 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/orencia-125-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-123104.html#effets-indesirables>
110. CRI-net :: Fiches pratiques & eSessions SCRIPT:: Fiches pratiques : Prise en charge pratique des patients sous... :: Anti-TNF [Nov. 2020] [Internet]. [cité 27 déc 2021]. Disponible sur: <http://www.cri-net.com/fiches-pratiques-et-eSessions/dernieres-mises-a-jour/traitements-anti-tnfa-et-suivi-de-tolerance>
111. Askling J, Fahrback K, Nordstrom B, Ross S, Schmid CH, Symmons D. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* févr 2011;20(2):119-30.
112. Mariette X, Vaughan Reynolds A, Emery P. Updated meta-analysis of non-melanoma skin cancer rates reported from prospective observational studies in patients treated with tumour necrosis factor inhibitors | *Annals of the Rheumatic Diseases*. *Ann Rheum Dis* [Internet]. sept 2012 [cité 30 déc 2021];71(12). Disponible sur: <https://ard.bmj.com/content/71/12/e2.full#request-permissions>
113. USK\_06\_Cancer.pdf [Internet]. [cité 30 déc 2021]. Disponible sur: [http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/ustekinumab-dec2016/USK\\_06\\_Cancer.pdf](http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/ustekinumab-dec2016/USK_06_Cancer.pdf)
114. Anti\_IL17\_Neoplasies.pdf [Internet]. [cité 30 déc 2021]. Disponible sur: [http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/antiIL17\\_nov2020/Anti\\_IL17\\_Neoplasies.pdf](http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/antiIL17_nov2020/Anti_IL17_Neoplasies.pdf)
115. Anti\_TNF\_Neoplasies.pdf [Internet]. [cité 30 déc 2021]. Disponible sur: [http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/Anti-TNF\\_Nov2020/Anti\\_TNF\\_Neoplasies.pdf](http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/Anti-TNF_Nov2020/Anti_TNF_Neoplasies.pdf)
116. Meunier L. Sécukinumab. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 juin 2019;146(6):503-6.
117. SKYRIZI, RCP [Internet]. [cité 8 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_fr.pdf)
118. Anti\_TNF\_Cardio.pdf [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: [http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/Anti-TNF\\_Nov2020/Anti\\_TNF\\_Cardio.pdf](http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/Anti-TNF_Nov2020/Anti_TNF_Cardio.pdf)
119. Anti\_IL17\_Cardio.pdf [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: [http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/antiIL17\\_nov2020/Anti\\_IL17\\_Cardio.pdf](http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/antiIL17_nov2020/Anti_IL17_Cardio.pdf)
120. USK\_05\_Cardio\_V2.pdf [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: [http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/ustekinumab-dec2016/USK\\_05\\_Cardio\\_V2.pdf](http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/ustekinumab-dec2016/USK_05_Cardio_V2.pdf)
121. ABA\_04\_Affections\_cardiovasculaires.pdf [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: [http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/Fiches-Aba-Dec2015/ABA\\_04\\_Affections\\_cardiovasculaires.pdf](http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/Fiches-Aba-Dec2015/ABA_04_Affections_cardiovasculaires.pdf)
122. Anti\_TNF\_Infection\_BK.pdf [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: [http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/Anti-TNF\\_Nov2020/Anti\\_TNF\\_Infection\\_BK.pdf](http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/Anti-TNF_Nov2020/Anti_TNF_Infection_BK.pdf)

123. Anti\_TNF\_Infections\_ViroBacterio.pdf [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: [http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/Anti-TNF\\_Nov2020/Anti\\_TNF\\_Infections\\_ViroBacterio.pdf](http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/Anti-TNF_Nov2020/Anti_TNF_Infections_ViroBacterio.pdf)
124. OTEZLA 30 mg cp pellic - VIDAL [Internet]. [cité 27 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/otezla-30-mg-cp-pellic-151265.html#mises-en-garde-et-precautions-d-emploi>
125. Commission de la transparence Avis 2015, Apremilast [Internet]. [cité 9 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-12/otezla\\_pic\\_ins\\_rpsso\\_avis2\\_ct14591.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-12/otezla_pic_ins_rpsso_avis2_ct14591.pdf)
126. Langley A, Beecker J. Management of Common Side Effects of Apremilast. *J Cutan Med Surg*. 1 juill 2018;22(4):415-21.
127. XELJANZ, RCP [Internet]. [cité 9 mars 2022]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211115153854/anx\\_153854\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211115153854/anx_153854_fr.pdf)
128. Treton X. Tofacitinib : place et précautions d'emploi [Internet]. FMC-HGE – Association Française de Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie. 2021 [cité 27 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2021-paris/tofacitinib-place-et-precautions-demploi/>
129. RINVOQ, RCP [Internet]. [cité 9 mars 2022]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211216153905/anx\\_153905\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211216153905/anx_153905_fr.pdf)
130. Nash P, Coates LC, Kivitz AJ, Mease PJ, Gladman DD, Covarrubias-Cobos JA, et al. Safety and Efficacy of Tofacitinib in Patients with Active Psoriatic Arthritis: Interim Analysis of OPAL Balance, an Open-Label, Long-Term Extension Study. *Rheumatol Ther*. 6 juin 2020;7(3):553-80.
131. Commission de la transparence Avis 2021, tofacitinib [Internet]. [cité 9 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19559\\_XELJANZ%2011mg\\_PIS\\_INS\\_Avis%20Def\\_CT\\_19559.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19559_XELJANZ%2011mg_PIS_INS_Avis%20Def_CT_19559.pdf)
132. Commission de la transparence, Avis 2021, upadacitinib [Internet]. [cité 9 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19045\\_RINVOQ\\_RP\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT19045.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19045_RINVOQ_RP_PIC_EI_AvisDef_CT19045.pdf)
133. JAK\_04\_Infections\_viro\_MAJ\_220719.pdf [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: [http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/JAKI-octobre2019/JAK\\_04\\_%20Infections%20viro\\_MAJ\\_220719.pdf](http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/JAKI-octobre2019/JAK_04_%20Infections%20viro_MAJ_220719.pdf)
134. [https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=649](https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=649) [Internet]. [cité 13 janv 2022]. Disponible sur: [https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=649](https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=649)
135. [cité 13 janv 2022]. Disponible sur: [https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=864](https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=864)
136. [cité 13 janv 2022]. Disponible sur: [https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=672](https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=672)
137. MTX\_13.pdf [Internet]. [cité 13 janv 2022]. Disponible sur: [http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/MTX-Dec2016/MTX\\_13.pdf](http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/MTX-Dec2016/MTX_13.pdf)



138. [https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=15](https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=15) [Internet]. [cité 13 janv 2022]. Disponible sur: [https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=15](https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=15)
139. Anti\_TNF\_Grossesse.pdf [Internet]. [cité 13 janv 2022]. Disponible sur: [http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/Anti-TNF\\_Nov2020/Anti\\_TNF\\_Grossesse.pdf](http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/Anti-TNF_Nov2020/Anti_TNF_Grossesse.pdf)
140. Götestam Skorpen C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(5):795-810.
141. Pham-Huy, A, Top KA, Constantinescu C, Seow CH, El-Chaâr D. Utilisation et incidence des agents biologiques à base d'anticorps monoclonaux durant la grossesse. *Can Med Assoc J.* oct 2021;193(39):1537-44.
142. Anti\_IL17\_Grossesse.pdf [Internet]. [cité 13 janv 2022]. Disponible sur: [http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/antilIL17\\_nov2020/Anti\\_IL17\\_Grossesse.pdf](http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/antilIL17_nov2020/Anti_IL17_Grossesse.pdf)
143. ABA\_13\_Grossesse.pdf [Internet]. [cité 13 janv 2022]. Disponible sur: [http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/Fiches-Aba-Dec2015/ABA\\_13\\_Grossesse.pdf](http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/Fiches-Aba-Dec2015/ABA_13_Grossesse.pdf)
144. JAK\_11\_Grossesse\_VDEF\_1218.pdf [Internet]. [cité 13 janv 2022]. Disponible sur: [http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/JAKi-juillet2018/JAK\\_11\\_Grossesse\\_VDEF\\_1218.pdf](http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/JAKi-juillet2018/JAK_11_Grossesse_VDEF_1218.pdf)
145. Recommandations Arthrite juvénile idiopathique [Internet]. VIDAL. [cité 20 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/arthrite-juvenile-idiopathique-4056.html>
146. BADER-MEUNIER B. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)-Arthrites Juvéniles Idiopathiques. 2017.
147. ASPEGIC 250 mg pdre p sol buv en sachet-dose enfant [Internet]. VIDAL. [cité 20 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/aspegic-250-mg-pdre-p-sol-buv-en-sachet-dose-enfant-1524.html>
148. VOLTARENE 25 mg cp gastrorésis [Internet]. VIDAL. [cité 20 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/voltarene-25-mg-cp-gastroresis-17851.html>
149. Bonnes-pratiques-dispensation.pdf [Internet]. [cité 3 févr 2022]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/307371/1558583/version/3/file/Bonnes-pratiques-dispensation.pdf>
150. Cours [Internet]. [cité 10 févr 2022]. Disponible sur: [http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato25/site/html/2\\_21\\_1.html](http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato25/site/html/2_21_1.html)
151. Cofer CF des E en R. Item 174 : Prescriptions et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. :24.
152. Meddispar - Conditions de délivrance [Internet]. [cité 29 nov 2021]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Medicaments-d-exception/Conditions-de-delivrance#nav-buttons>
153. Haute Autorité de Santé - Les médicaments biosimilaires [Internet]. [cité 27 janv 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2807411/fr/les-medicaments-biosimilaires](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2807411/fr/les-medicaments-biosimilaires)

154. Biosimilars in the EU - Information guide for healthcare professionals. :40.
155. Bon Usage - Guide autoinjection Humira 80 mg stylo - 2019.pdf [Internet]. [cité 10 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.abbvie.fr/content/dam/abbvie-dotcom/fr/produits/humira/bon-usage-guide-autiinjection/Bon%20Usage%20-%20Guide%20autoinjection%20Humira%2080%20mg%20stylo%20-%202019.pdf?trackingSelection=Ask>
156. HUMIRA, RCP [Internet]. [cité 2 déc 2021]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201120149861/anx\\_149861\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201120149861/anx_149861_fr.pdf)
157. SIMPONI, RCP [Internet]. [cité 2 déc 2021]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210322151296/anx\\_151296\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210322151296/anx_151296_fr.pdf)
158. STELARA, RCP [Internet]. [cité 2 déc 2021]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211112153339/anx\\_153339\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211112153339/anx_153339_fr.pdf)
159. Ordre National des Pharmaciens. Qu'est-ce que le DP ? - Le Dossier Pharmaceutique [Internet]. [cité 20 mars 2022]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP>
160. Qu'est-ce que la pharmacovigilance ? [Internet]. Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) | Centre régional de pharmacovigilance de Limoges. [cité 19 mars 2022]. Disponible sur: <http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/node/16>
161. La surveillance des médicaments [Internet]. VIDAL. [cité 19 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/regles-bon-usage/plan-gestion-risques-pgr.html>
162. Résumé du plan de gestion des risques, RINVOQ [Internet]. [cité 20 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/rinvoq-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/rinvoq-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf)
163. Notice patient Skyrizi [Internet]. [cité 19 mars 2022]. Disponible sur: [https://vidalbox.vidal.fr/files/uploads/resources/2022-01-07--notice-pfs-150-mg-20070666-\(1\).pdf](https://vidalbox.vidal.fr/files/uploads/resources/2022-01-07--notice-pfs-150-mg-20070666-(1).pdf)
164. Le quotidien avec un rhumatisme psoriasique [Internet]. AbbVie Care. [cité 10 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.abbviecare.fr/category/quotidien/>
165. Loi n° 2005-102 du 11 février 2005 pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées (1). NOR : SANX0300217L.
166. Rhumatisme psoriasique : parcours de soin et conseils [Internet]. AbbVie Care. 2019 [cité 21 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.abbviecare.fr/prise-en-charge-globale/conseils-rhumatisme-psoriasique/>
167. Application Hiboot+ : Mieux vivre avec votre traitement [Internet]. [cité 21 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.hiboot.fr/>
168. Education thérapeutique du patient (ETP) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 21 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/r\\_1496895/fr/education-therapeutique-du-patient-etp](https://www.has-sante.fr/jcms/r_1496895/fr/education-therapeutique-du-patient-etp)

169. Associations de patients [Internet]. [cité 21 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.fhu-imminent.org/>
170. Dermatologie - Vaccination et Biothérapie : les précautions à prendre avant et pendant son traitement [Internet]. [cité 10 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.janssenmedicalcloud.fr/fr-fr/dermatologie/vaccination-et-biotherapie-les-precautions-a-prendre-avant-et-pendant-son-traitement>
171. Vaccination des patients atteints de rhumatisme in... - MesVaccins.net [Internet]. [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/news/14534-vaccination-des-patients-atteints-de-rhumatisme-inflammatoire-chronique-les-recommandations-de-la-ligue-europeenne-contre-le-rhumatisme>
172. Recommandations HCSP.pdf - Google Drive [Internet]. [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: <https://drive.google.com/file/d/18RwOO7xuFkTvUhdpr0gqNVBzkJ8XVrT6/view>
173. Morel J, Guillaume Czitrom S, Mallick A, Sellam J, Sibilia J. Les vaccinations dans les rhumatismes inflammatoires chroniques de l'adulte : le calendrier vaccinal et les recommandations en cas de traitement de fond classique et biologique. Rev Rhum. mars 2016;83(2):92-8.
174. Le vaccin contre la grippe [Internet]. VIDAL. [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/vaccins/vaccin-grippe.html>
175. Villeneuve E. Place de la phytothérapie dans la prise en charge des douleurs articulaires chroniques à l'officine. Faculté de Pharmacie de Limoges; 2017.
176. La société Française de Dermatologie et de Pathologie Sexuellement Transmissible. SFD | Scores et échelles [Internet]. [cité 24 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.sfdermato.org/page-27-scores-et-echelles>
177. affiche\_vaccination\_2021.pdf [Internet]. [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/affiche\\_vaccination\\_2021.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/affiche_vaccination_2021.pdf)
178. OMéDIT Centre - Catalogue [Internet]. [cité 27 janv 2022]. Disponible sur: [http://www.omedit-centre.fr/portail/pratiques-et-usages,573,1235.html?TSC\\_searchTerm=biosimilaires&TSC\\_mode=search](http://www.omedit-centre.fr/portail/pratiques-et-usages,573,1235.html?TSC_searchTerm=biosimilaires&TSC_mode=search)
179. EMA. Liste des médicaments faisant l'objet d'un suivi supplémentaire [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 19 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring/list-medicines-under-additional-monitoring>

## Annexes

---

Annexe 1. Scores PASI et DLQI du psoriasis cutané chez l'adulte, d'après la Société Française de Dermatologie et de Pathologie Sexuellement Transmissible (176) .....	129
Annexe 2. BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index) .....	131
Annexe 3. Calcul de l'ASDAS .....	132
Annexe 4. Score DAPSA .....	133
Annexe 5. Groupe de recherche et d'évaluation : schéma de traitement dans l'arthrite psoriasique active selon l'atteinte (54) .....	134
Annexe 6. Recommandations pendant la grossesse et l'allaitement des traitements utilisés dans le RP (140).....	135
Annexe 7. Prévenir les effets indésirables de la corticothérapie orale au long cours .....	137
Annexe 8. Ordonnance d'exception .....	139
Annexe 9. Liste des médicaments biosimilaires disponibles en ville, d'après OMEDIT centre Val de Loire (178) .....	140
Annexe 10. Extrait de la liste des médicaments à surveillance renforcée : focus sur l'adalimumab (février 2022) (179).....	141
Annexe 11. Calendrier vaccinal en vigueur (mise à jour 2021) .....	142

## Annexe 1. Scores PASI et DLQI du psoriasis cutané chez l'adulte, d'après la Société Française de Dermatologie et de Pathologie Sexuellement Transmissible (176)



### Psoriasis

#### Formulaire de calcul de score PASI

Caractéristiques des plaques	Score d'atteinte	Régions corporelles			
		Tête et cou	Membres supérieurs	Tronc	Membres inférieurs
Erythème	0 = aucun				
Induration	1 = léger				
Desquamation	2 = modéré				
	3 = sévère				
	4 = très sévère				
Sous-totaux		A1 =	A2 =	A3 =	A4 =
<b>Multiplier chaque sous-total par le facteur associé à chaque région corporelle</b>					
		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%				
<b>Multiplier chaque sous-total B1, B2, B3 ou B4 par le score d'atteinte déterminé pour chaque région corporelle</b>					
		B1 x score = C1	B2 x score = C2	B3 x score = C3	B4 x score = C4
		C1 =	C2 =	C3 =	C4 =
<b>Le score PASI du patient est la somme de C1 + C2 + C3 + C4</b>				<b>PASI =</b>	

**PASI : Psoriasis Area and Severity Index – 0 à 72**

## DLQI – Dermatology Life Quality Index

### Au cours des 7 derniers jours :

1. Votre peau vous a-t-elle **démangé(e), fait souffrir** ou **brûlé(e)** ?  
<sub>3</sub> Enormément    <sub>2</sub> Beaucoup    <sub>1</sub> Un peu    <sub>0</sub> Pas du tout
2. Vous êtes-vous senti(e) **gêné(e)** ou **complexé(e)** par votre problème de peau ?  
<sub>3</sub> Enormément    <sub>2</sub> Beaucoup    <sub>1</sub> Un peu    <sub>0</sub> 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** ?  
<sub>3</sub> Enormément    <sub>2</sub> Beaucoup    <sub>1</sub> Un peu    <sub>0</sub> Pas du tout    <sub>0</sub> Non concerné(e)
4. Votre problème de peau vous a-t-il influencé(e) dans le **choix de vos vêtements** que vous portiez ?  
<sub>3</sub> Enormément    <sub>2</sub> Beaucoup    <sub>1</sub> Un peu    <sub>0</sub> Pas du tout    <sub>0</sub> Non concerné(e)
5. Votre problème de peau a-t-il affecté vos **activités avec les autres** ou vos **loisirs** ?  
<sub>3</sub> Enormément    <sub>2</sub> Beaucoup    <sub>1</sub> Un peu    <sub>0</sub> Pas du tout    <sub>0</sub> Non concerné(e)
6. Avez-vous eu du mal à faire du **sport** à cause de votre problème de peau ?  
<sub>3</sub> Enormément    <sub>2</sub> Beaucoup    <sub>1</sub> Un peu    <sub>0</sub> Pas du tout    <sub>0</sub> Non concerné(e)
7. Votre problème de peau vous a-t-il **complètement** empêché de **travailler** ou **étudier** ?  
<sub>3</sub> Oui    <sub>0</sub> Non    <sub>0</sub> Non concerné(e)  
 Si la réponse est « Non » : votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) dans votre **travail** ou vos **études** ?  
<sub>2</sub> Beaucoup    <sub>1</sub> Un peu    <sub>0</sub> Pas du tout    <sub>0</sub> Non concerné(e)
8. Votre problème de peau a-t-il rendu difficile vos relations avec votre **conjoint(e)**, vos **amis** ou votre **famille** ?  
<sub>3</sub> Enormément    <sub>2</sub> Beaucoup    <sub>1</sub> Un peu    <sub>0</sub> Pas du tout    <sub>0</sub> Non concerné(e)
9. Votre problème de peau a-t-il rendu votre vie sexuelle difficile ?  
<sub>3</sub> Enormément    <sub>2</sub> Beaucoup    <sub>1</sub> Un peu    <sub>0</sub> Pas du tout    <sub>0</sub> 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 ?  
<sub>3</sub> Enormément    <sub>2</sub> Beaucoup    <sub>1</sub> Un peu    <sub>0</sub> Pas du tout    <sub>0</sub> Non concerné(e)

**Score final DLQI : ..... (0-30)**

## Annexe 2. BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index)

Source: (45)

A. Saraux et al. / Revue du rhumatisme monographies 87 (2020) 281-287

▪ **Questions :** Marquez d'une croix la réponse à chacune des questions en vous référant aux dernières 48 heures

1. Où situeriez-vous votre degré global de fatigue ?

Absent  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 Extrême

2. Où situeriez-vous votre degré global de douleur au niveau du cou, du dos et des hanches dans le cadre de votre spondylarthrite ankylosante ?

Absent  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 Extrême

3. Où situeriez-vous votre degré global de douleur/gonflement articulaire en dehors du cou, du dos et des hanches ?

Absent  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 Extrême

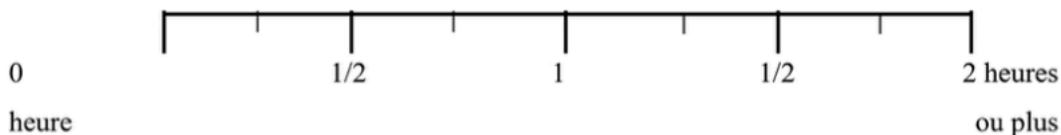
4. Où situeriez-vous votre degré global de gêne pour les zones sensibles au toucher ou la pression ?

Absent  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 Extrême

5. Où situeriez-vous votre degré global de raideur matinale depuis votre réveil ?

Absent  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 Extrême

6. Quelle est la durée de votre raideur matinale à partir de votre réveil ?



▪ **Mode de calcul :**

- En premier lieu, calculer la moyenne aux réponses 5 et 6.
- Puis calculer la moyenne sur 20 des 5 valeurs (la valeur moyenne des réponses 5 et 6 et la valeur des réponses aux 4 premières questions).
- Le score va donc de 0 à 100.

### Annexe 3. Calcul de l'ASDAS

Source : (45)

A. Saraux et al. / Revue du rhumatisme monographies 87 (2020) 281–287

$$\text{ASDAS} = 0.121 \times \text{Douleur rachidien.} + 0.058 \times \text{Durée de la raideur matinale} + 0.110 \times \text{Eval. Globale patient} + 0.073 \times \text{Douleur /épanch. périph.} + 0.579 \times \text{Ln (CRP+1)}$$

Douleur rachidienne, PGA, durée de raideur matinale, et douleur/épanchement périphériques sont tous évalués sur une échelle visuelle analogique (0–10 cm) ou sur une échelle numérique (0–10)

Douleur rachidienne :	BASDAI Question 2
Durée de raideur matinale :	BASDAI Question 6
Douleur/épanch. périph. :	BASDAI Question 3
Ln(CRP+1):	logarithme naturel CRP (mg/l)+1

AS-DAS <1.3 = rémission

1.3 ≤ AS-DAS ≤ 2.1 = faible

2.1 < AS-DAS ≤ 3.5 = modérée

AS-DAS >3.5 = forte

BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index  
CRP = C-reactive protein

PGA = Patient's Global Assessment of disease activity

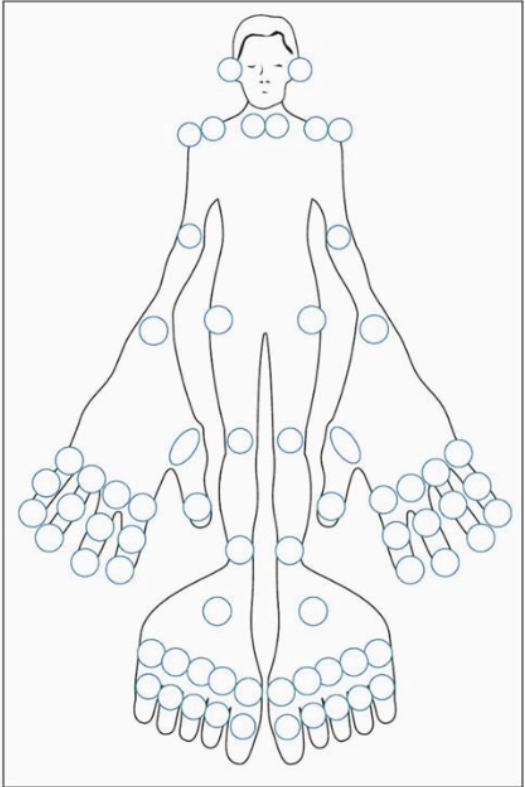


**Annexe 4. Score DAPSA**

Source : (47)

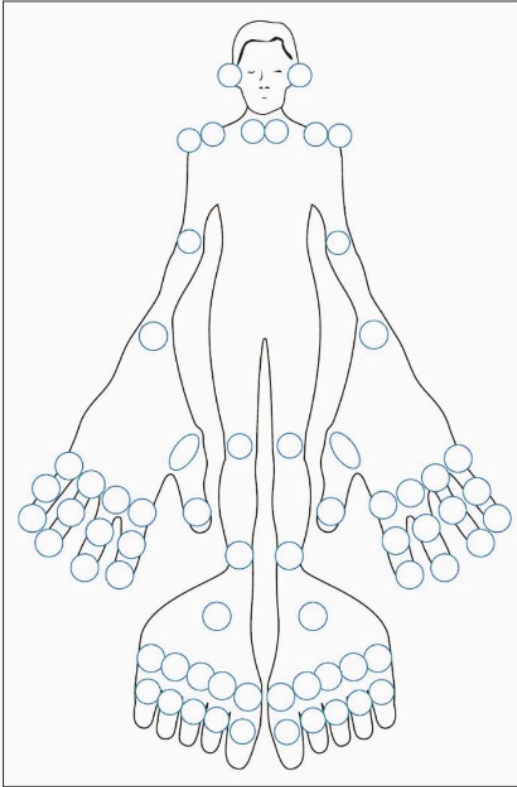
**DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) Score**

**Tender Joints**



**1. Tender Joints Count (0-68), TJ:**

**Swollen Joints**



**2. Swollen Joints Count (0-66), SJ:**

**3. CRP (mg/dl):**

**4. Patient's assessment of disease activity and pain**

- How active was your rheumatic disease on average during the last week?

not active 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 very active

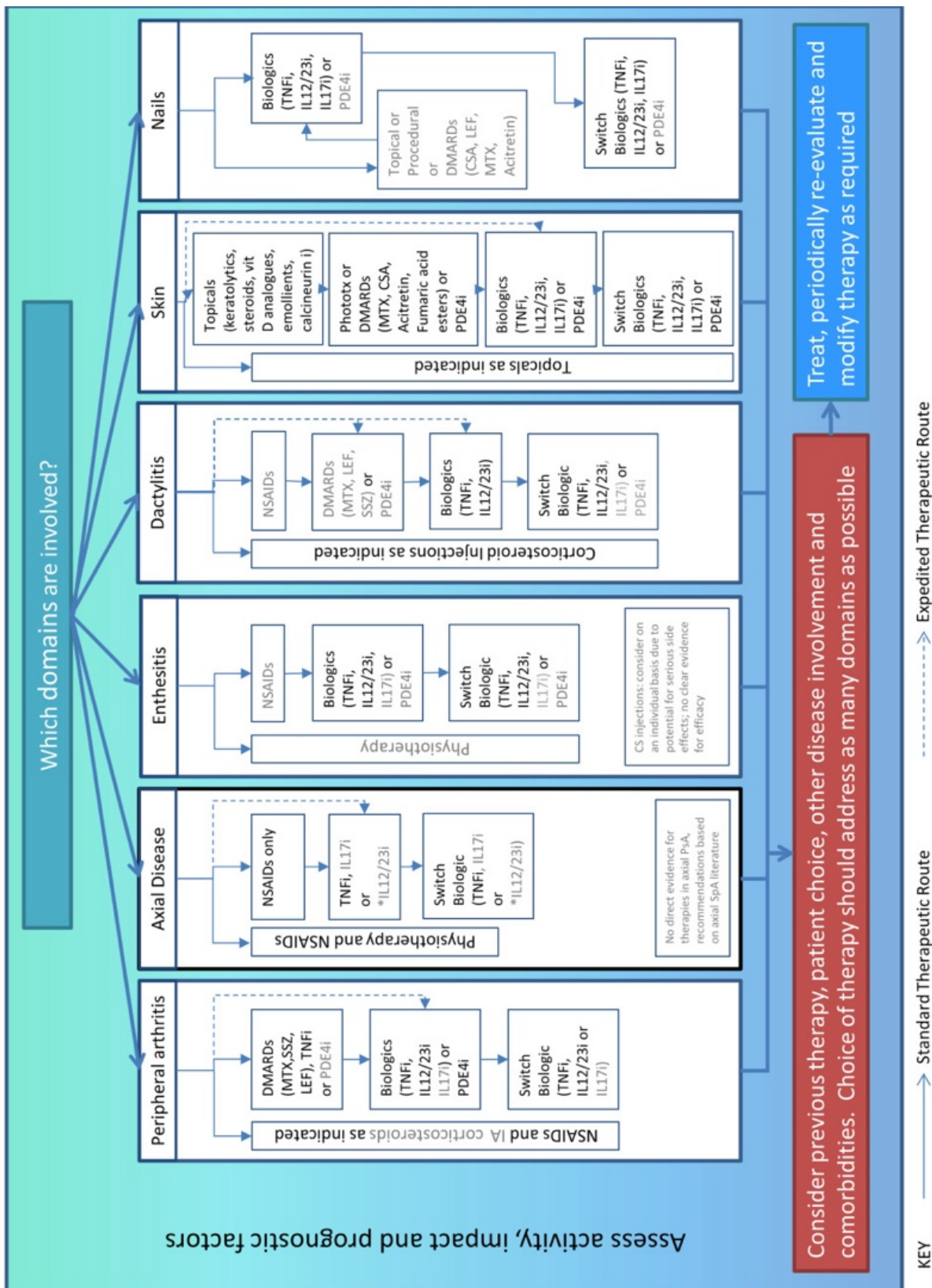
- How would you describe the overall level of joint pain during the last week?

none 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 very severe

**DAPSA = TJ + SJ + CRP + Activity + Pain =**

**Disease Activity:** 0-4 Remission, 5-14 low, 15-28 moderate, >28 high Disease Activity

**Annexe 5. Groupe de recherche et d'évaluation : schéma de traitement dans l'arthrite psoriasique active selon l'atteinte (54)**



## Annexe 6. Recommandations pendant la grossesse et l'allaitement des traitements utilisés dans le RP (140)

Drug	Pregnancy			Breast feeding		
	Statement on compatibility of drug with pregnancy based on evidence	Percentage of agreement with statement	Expert opinion on use of drug in clinical practice*	Statement on compatibility of drug with breast feeding based on evidence	Percentage of agreement with statement	Expert opinion on use of drug during breast feeding†
Non-selective COX inhibitors (classical NSAIDs)	Current evidence indicates no increased rate of congenital malformations. Non-selective COX inhibitors can be continued during the first and second trimesters.	92		Non-selective COX inhibitors are compatible with breast feeding.	88	
Selective COX II inhibitors	Current evidence is insufficient. Selective COX II inhibitors should be avoided in pregnancy.	100		Among COX II inhibitors only celecoxib has been sufficiently studied; celecoxib is compatible with breast feeding, other COX II inhibitors should be avoided during lactation.	94	
Prednisone	Current evidence indicates no increased rate of congenital malformations. Prednisolone/prednisone can be continued at the lowest effective dose throughout pregnancy.	100		Glucocorticoids are compatible with breast feeding.	100	
Intra-articular/intramuscular glucocorticoids	Current evidence indicates no increased rate of congenital malformations. Intra-articular/intramuscular glucocorticoids can be given, when required, throughout pregnancy.	100				
Intravenous glucocorticoids	Current evidence indicates no increased rate of congenital malformations. Intravenous glucocorticoids can be given, when required, throughout pregnancy.	100				
Fluorinated glucocorticoids	Current evidence indicates that fluorinated glucocorticoids should be used with caution because they are less metabolised by the placenta. They should only be used to treat fetal problems.	100				
Methotrexate	Current evidence indicates an increased rate of congenital malformations in a planned pregnancy. Methotrexate should be withdrawn 1–3 months before pregnancy.	100		Only small amounts of methotrexate appear in breast milk, but data are limited, therefore methotrexate should be avoided in breast feeding.	100	

## Recommendation

**Table 5** Consensus on statements and expert opinion on use of biologic drugs in clinical practice in pregnant and lactating patients

Drug	Pregnancy			Breast feeding		
	Statement on compatibility of drug with pregnancy based on evidence	Percentage of agreement with statement	Expert opinion on use of drug in clinical practice (%) <sup>*</sup>	Statement on compatibility of drug with breast feeding based on evidence	Percentage of agreement with statement	Expert opinion on breast feeding and medication (%) <sup>†</sup>
Infliximab	Current evidence indicates no increased rate of congenital malformations; infliximab can be continued up to gestational week 20; if indicated, it can be used throughout pregnancy	100		Infliximab is compatible with breast feeding	100	
Adalimumab	Current evidence indicates no increased rate of congenital malformations; adalimumab can be continued up to gestational week 20; if indicated, it can be used throughout pregnancy	100		Adalimumab is compatible with breast feeding	100	
Golimumab	Current evidence does not indicate an increased rate of congenital malformations; because of limited evidence, alternative medications should be considered for treatment throughout pregnancy	100		Golimumab is compatible with breast feeding	94	
Etanercept	Current evidence indicates no increased rate of congenital malformations; etanercept can be continued up to gestational week 30–32; if indicated, it can be used throughout pregnancy	100		Etanercept is compatible with breast feeding	100	
Certolizumab	Current evidence indicates no increased rate of congenital malformations; certolizumab can be continued throughout pregnancy	100		Certolizumab is compatible with breast feeding	94	
Rituximab	Current evidence indicates no increased rate of congenital malformations; in exceptional cases it can be used early in gestation; with use at later stages of pregnancy clinicians should be aware of the risk of B cell depletion and other cytopenias in the neonate	100		No data exist regarding rituximab in breast milk, therefore rituximab should be avoided in breast feeding	80	
Anakinra	Current evidence does not indicate an increased rate of congenital malformations; anakinra can be used before and during pregnancy when there are no other well studied options available for treatment	100		No data exist regarding anakinra in breast milk, therefore anakinra should be avoided in breast feeding	88	
Ustekinumab	Current evidence does not indicate an increased rate of congenital malformations; because of limited evidence, alternative medications should be considered for treatment throughout pregnancy	100		No data exist regarding ustekinumab in breast milk, therefore ustekinumab should be avoided in breast feeding	75	
Tocilizumab	No statement can be made in regard to safety during pregnancy due to scarce documentation; treatment with tocilizumab is therefore best avoided	100		No data exist regarding tocilizumab in breast milk, therefore tocilizumab should be avoided in breast feeding	69	
Abatacept	No statement can be made in regard to safety during pregnancy due to scarce documentation; treatment with abatacept is therefore best avoided	94		No data exist regarding abatacept in breast milk, therefore abatacept should be avoided in breast feeding	75	
Belimumab	Current evidence does not indicate an increased rate of congenital malformations; because of limited evidence, alternative medications should be considered for treatment throughout pregnancy	100		No data exist regarding belimumab in breast milk, therefore belimumab should be avoided in breast feeding	82	

<sup>\*</sup>As an expert in the field.

I would recommend the drug in the same way as if the patient was not pregnant.

I would only recommend the drug if I feared at least moderate disease activity in its absence.

I would only recommend the drug if I feared at least severe disease activity in its absence.

I would never recommend the drug in pregnancy.

<sup>†</sup>As an expert in the field.

I would recommend the drug in the same way as if the patient did not breastfeed.

I would only recommend the drug if I feared at least moderate disease activity in its absence.

I would only recommend the drug if I feared at least severe disease activity in its absence.

I would never recommend the drug while the woman was breast feeding.

## Annexe 7. Prévenir les effets indésirables de la corticothérapie orale au long cours

Effets secondaires	Mesures de prévention	
<p><i>Hypertension artérielle</i></p> <p><i>Œdème</i></p> <p>→ <b>Rétention hydro sodée</b></p>	<p><b>Régime hyposodé :</b></p> <p><i>ne pas rajouter de sel dans le plat, proscrire la salière à table, utiliser des épices et plantes aromatiques pour rehausser le goût ; supprimer les aliments industriels riches en sel (biscuits apéro ...), les plats industriels, limiter la consommation de charcuterie, de fromage, de fruits de mer par exemple</i></p> <p><i>d'éviter les eaux gazeuses riches en sodium (Vichy Célestins®, St-Yorre® et Arvie®)</i></p>	
<p><b>Diabète cortico-induit</b></p>	<p><b>Réduction de l'apport en sucre rapide</b></p> <p><i>Boissons sucrées/alcoolisées, sucreries (bonbons, gâteaux industriels)</i></p> <p><i>Prise des produits sucrés à la fin des repas (non en dehors)</i></p>	
<p><b>Lipodystrophie</b></p>	<p><b>Régime lipidique cardio protecteur :</b></p> <p><i>Privilégier les acides gras insaturés riches en oméga 3 : huiles végétales (de tournesol, colza, olive noix) ; les poissons gras (saumon, maquereau, hareng, thon, sardine) ; les œufs</i></p>	
<p><b>Perte de masse musculaire</b></p>	<p><b>Activité physique régulière</b></p> <p><b>Régime hyperprotidique :</b></p> <p><i>Protéines végétales : légumineuses (lentilles, haricots blancs, haricots verts, pois chiches), céréales, graines et fruits oléagineux (graines de sésames, de courges ; amandes, noisettes, noix, pistaches)</i></p> <p><i>Protéines animales : viandes maigres (poulet, dinde), le poisson, les crustacés, les œufs, les produits laitiers (yaourt nature, fromage blanc)</i></p>	
<p><b>Hypokaliémie</b></p> <p>→ Nécessite une surveillance</p>	<p><b>Supplémentation potassique alimentaire :</b></p> <p><i>Légumes secs (lentilles, haricots blancs et rouges), les pommes de terre et les légumes comme les épinards, choux, les fruits frais principalement la banane et les fruits secs comme l'abricot et le pruneau</i></p>	<p><b>Supplémentation médicamenteuse :</b></p> <p>DIFFU-K® ou KALEORID®</p> <p>→ Mais surveillance très importante de la kaliémie pour éviter tout risque cardiaque</p>

<p style="text-align: center;"><b>Ostéoporose</b></p>	<p><b>Supplémentation en calcium et vitamine D</b></p> <p><i>Apports calciques :</i></p> <p><i>Produits laitiers (lait, yaourt, fromage blanc) mais attentions a certains fromages trop salés !</i></p> <p><i>Certaines eaux minérales Contrex®, Hépar® et Courmayeur®.</i></p> <p><i>Apport vitamine D :</i></p> <p><i>L'exposition solaire permet la synthèse de vitamine D à partir du cholestérol de la peau et des rayons ultra-violets</i></p> <p><i>L'alimentation apporte ergostérol (pro-vit D) métabolisée en différents produits intermédiaires (laitages, poissons gras)</i></p>	<p><i>Supplémentation vitamino-clacique médicamenteuse :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vitamine D : 400 à 800 UI/j Calcium : 1g/j</li> </ul> <p>Spécialités contenant du calcium : CACIT®, CALCIDOSE®, CALTRATE®, OROCAL®</p> <p>Spécialités contenant de la vit D : UVEDOSE®, ZYMAD®, UVESTEROL®, STEROGYL®</p> <p>Spécialités contenant les 2. : ACIT VITAMINE D3®, FIXICAL VITAMINE D3®, OROCAL D3®, CALTRATE D3®</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Biphosphonates (au cas par cas) en dernier recours</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Risque infectieux</b></p>	<p><b>Attention à l'entourage malade</b></p> <p><b>Vaccination</b></p> <p><b>Signaler toute fièvre inexpliquée</b></p>	
<p style="text-align: center;"><b>Gastralgies</b></p>	<p><b>Prise <u>au cours</u> des repas</b></p> <p><b>Prise</b> d'antiacides (MAALOX®, XOLAAM®), de pansements gastriques (GAVISCON®) → <b>à distance de 2h des corticoïdes</b></p> <p><b>Prescription IPP</b> chez les patients ayant des antécédents d'ulcères ou les sujets âgés : INEXIUM® et MOPRAL®</p>	



## Annexe 8. Ordonnance d'exception

**cerfa**  
n° 12708\*02

# ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exception

articles R. 163-2, 3ème alinéa et R. 165-1 dernier alinéa du Code de la sécurité sociale  
article L. 212-1 du Code des pensions militaires d'invalidité et des victimes de guerre

**VOLET 1**  
à conserver  
par l'assuré(e)

personne recevant les soins et assuré(e) (voir notice au verso du volet 1)	
<b>personne recevant les soins</b> (la ligne "nom et prénom" est obligatoirement remplie par le médecin)	
nom et prénom	
<small>(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))</small>	
numéro d'immatriculation	nom et n° du centre de paiement ou de la section mutualiste (pour les salariés) ou nom et n° de l'organisme conventionné (pour les non salariés)
date de naissance	
<b>assuré(e)</b> (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))	
nom et prénom	
<small>(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))</small>	
numéro d'immatriculation	
<b>adresse de l'assuré(e)</b>	
identification du prescripteur et de la structure dans laquelle il exerce	
nom et prénom	raison sociale
	adresse
identifiant	n° structure <small>(AM, PINESS ou SIRET)</small>
à compléter par le prescripteur	
<input type="checkbox"/> médicament, indiquer son nom (marque ou générique) : <input type="checkbox"/> produit ou prestation, indiquer sa désignation précise :	
s'il s'agit d'un médicament, préciser la forme, le dosage, la posologie, la voie d'administration	
s'il s'agit d'un produit ou d'une prestation, préciser la quantité de produits nécessaires ou la posologie	
durée du traitement, le cas échéant	
conditions de prise en charge	
maladie <input type="checkbox"/> soins en rapport avec une ALD : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> soins dispensés au titre de l'art. L. 212-1 <input type="checkbox"/>	
accident du travail ou maladie professionnelle <input type="checkbox"/> date	
Je soussigné(e), Docteur....., atteste que la prescription concernant le patient susvisé est conforme aux indications et aux conditions des prescription et d'utilisation prévues par la fiche d'information thérapeutique établie par la Haute Autorité de Santé. S'il existe, le volet patient de ladite fiche a été remis par mes soins à ce patient.	
si prescription initiale par un établissement, date limite de la prochaine consultation dans l'établissement	
date	signature du prescripteur
identification du pharmacien ou du fournisseur et de la structure dans laquelle il exerce	
nom et prénom	raison sociale
	adresse
identifiant	n° structure <small>(AM, PINESS ou SIRET)</small>
à compléter par le pharmacien ou le fournisseur qui délivre le médicament, le produit ou la prestation	
mentions obligatoires à reporter sur l'ordonnance	
date de délivrance	

Quiconque se rend coupable de fraude ou de fausse déclaration est passible de pénalités financières, d'amende et/ou d'emprisonnement (articles 313-1 à 313-3, 433-19, 441-1 et suivants du Code pénal et article L. 114-17-1 du Code de la sécurité sociale).  
La loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites sur ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant.


S 3326b

## Annexe 9. Liste des médicaments biosimilaires disponibles en ville, d'après OMEDIT centre Val de Loire (178)

<b>SPECIALITES BIOLOGIQUES &amp; BIOSIMILAIRES DISPONIBLES EN OFFICINE</b>		
<b>PRIX EN VIGUEUR A LA DATE DE CONSULTATION DU SITE AMELL.FR : 21/06/2021</b>		
Dénomination commune internationale (DCI)	Nom commercial	Prix en officine (en € TTC) (pour des conditionnements équivalents)
<b>Adalimumab</b>	Humira® (20 mg, 40 mg, 80 mg)	557,23 € (40 mg, boîte de 2 stylos)
	Amgevita® (20 mg, 40 mg)	
	Hulio® (40 mg)	
	Hyrimoz® (40 mg)	468,39 € (40 mg, boîte de 2 stylos)
	Idacio® (40 mg)	
	Imraldi® (40 mg)	
Enoxaparine 2000 UI, 4000 UI, 6000 UI, 8000 UI, 10 000 UI	Lovenox® (+ dosages à 12 000 UI, 15 000 UI et 30 000 UI)	31,45 € (4 000 UI, boîte de 6 seringues)
	Enoxaparine Arrow® Enoxaparine Crusia® Inhixa®	27,06 € (4 000 UI, boîte de 6 seringues)
Epoetine (EPO) 1000 UI, 2000 UI, 3000 UI, 4000 UI, 5000 UI, 6000 UI, 8000 UI, 10 000 UI, 20 000 UI, 30 000 UI, 40 000 UI	Eprex® Binocrit® Retacrit®	354,30 € (10 000 UI, boîte de 6 seringues) 327,69 € (10 000 UI, boîte de 6 seringues)
	Embrel® (+ dosage pédiatrique à 10 mg) Benepali® Erelzi® Neupogen®	623,17 € (50 mg, boîte de 4 stylos) 550,92 € (50 mg, boîte de 4 stylos)
Filgrastim (G-CSF) 30 MU, 48 MU	Accofil® Nivestim® (+ dosage à 12 MU) Tevagrastim® Zarzio®	68,14 € (30 MU, boîte de 1 seringue) 110,61 € (48 MU, boîte de 1 seringue)
	Gonal-F® (75 UI, 300 UI, 450 UI, 900 UI, 1050 UI) Bemfole® (75 UI, 150 UI, 225 UI, 300 UI, 450 UI) Ovaleap® (300 UI, 450 UI, 900 UI) Novorapid® Insuline Aspartate Sanofi®	131,24 € (450 UI, boîte de 1) 105,08 € (450 UI, boîte de 1) 33,99 € (boîte de 5 stylos) 23,88 € (boîte de 5 stylos) 39,61 € (boîte de 5 stylos) 38,49 € (boîte de 5 stylos)
Insuline aspartate 100 UI/ml Insuline glargine 100 UI/ml Insuline lispro	Humalog® (100 UI/ml, 200 UI/ml) Neulasta® Ceflia® Fulphila® Nyvepria® Pelgraz® Pelmeq® Zientenzo®	28,90 € (100 UI/ml, boîte de 5 cartouches) 705,55 € (boîte de 1 seringue) 593,68 € (boîte de 1 seringue) 537,75 € (boîte de 1 seringue)
	Genotonorm® (0,6 mg, 0,8 mg, 1 mg, 1,2 mg, 1,4 mg, 1,6 mg, 1,8 mg, 2 mg, 5,3 mg, 12 mg) Omnitrope® (5 mg, 10 mg, 15 mg) Forsteo® Lingviva® Movymla® Terrasa®	142,65 € (5,3 mg, boîte de 1 cartouche) 118,32 € (5 mg, boîte de 1 cartouche) 264,36 € (boîte de 1 stylo) 231,47 € (boîte de 1 stylo) 198,57 € (boîte de 1 cartouche) 231,47 € (boîte de 1 cartouche + 1 stylo réutilisable) 231,47 € (boîte de 1 cartouche + 1 stylo)
<b>Médicament biologique de référence</b> <b>Molécule dans l'indication RP</b> OMÉDIT région Centre Val de Loire – Commission Prescrire <span style="float: right;">Fiche BPREBU «MÉMO DES MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES DISPONIBLES EN OFFICINE DE VILLE»</span> <span style="float: right;">Disponible sur <a href="http://www.omedit-centre.fr">www.omedit-centre.fr</a></span>		



# Annexe 10. Extrait de la liste des médicaments à surveillance renforcée : focus sur l'adalimumab (février 2022) (179)

 <small>Official address: Operations Directorate, 6, rue Wiertz, 1049 Luxembourg. The information on this page is for informational purposes only. For more information, please contact the EMA website: <a href="http://www.ema.europa.eu">www.ema.europa.eu</a> or the EMA helpline: +352 (0)261 81000. EMA is a European Union institution. © 2022 EMA. All rights reserved.</small>									
Product name	Active substance (s)	Reason (s) on list	Marketing authorisation holder (s)	Link to product information	Date of inclusion				
Amsparity	Adalimumab	New biological	Pfizer Europe MA EEIG	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/amsparityepar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/amsparityepar-product-information_en.pdf</a>	February 2020				
Halmatoz	Adalimumab	New biological	Sandoz GmbH	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/index.jsp?curl=pages/human/medicines/004886/human_med_002265.jsp&amp;mid=W0000400880014124">https://www.ema.europa.eu/en/index.jsp?curl=pages/human/medicines/004886/human_med_002265.jsp&amp;mid=W0000400880014124</a>	September 2018				
Hefya	Adalimumab	New biological	Sandoz GmbH	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/index.jsp?curl=pages/human/medicines/004886/human_med_002267.jsp&amp;mid=W0000400880014124">https://www.ema.europa.eu/en/index.jsp?curl=pages/human/medicines/004886/human_med_002267.jsp&amp;mid=W0000400880014124</a>	September 2018				
Hukyndra	Adalimumab	New biological	STADA Arzneimittel AG	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hukyndraepar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hukyndraepar-product-information_en.pdf</a>	November 2021				
Hulib	Adalimumab	New biological	Vartis Limited	<a href="https://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004529/WC5025259.pdf">https://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004529/WC5025259.pdf</a>	September 2018				
Hyrmeoz	Adalimumab	New biological	Sandoz GmbH	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/index.jsp?curl=pages/human/medicines/004886/human_med_002268.jsp&amp;mid=W0000400880014124">https://www.ema.europa.eu/en/index.jsp?curl=pages/human/medicines/004886/human_med_002268.jsp&amp;mid=W0000400880014124</a>	September 2018				
Idacio	Adalimumab	New biological	Presenius Iohi Deutschland GmbH	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ideaceepar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ideaceepar-product-information_en.pdf</a>	April 2019				
Imreldi	Adalimumab	New biological	Samsung Biologics UK Limited	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/index.jsp?curl=pages/human/medicines/004886/human_med_002497.jsp&amp;mid=W0000400880014124">https://www.ema.europa.eu/en/index.jsp?curl=pages/human/medicines/004886/human_med_002497.jsp&amp;mid=W0000400880014124</a>	September 2017				
Libmyris	Adalimumab	New biological	STADA Arzneimittel AG	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libmyrisepar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libmyrisepar-product-information_en.pdf</a>	November 2021				
Yufyma	adalimumab	New biological	Calbion Healthcare Hungary Kft.	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yufymaepar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yufymaepar-product-information_en.pdf</a>	March 2021				

## Annexe 11. Calendrier vaccinal en vigueur (mise à jour 2021)



### Calendrier simplifié des vaccinations 2021

Âge approprié	Vaccinations obligatoires pour les nourrissons								6 ans	11-13 ans	14 ans	25 ans	45 ans	65 ans et +	
	1 mois	2 mois	4 mois	5 mois	11 mois	12 mois	16-18 mois								
BCG *	■														
Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite		■	■		■			■	■			■	■	Tous les 10 ans	
Coqueluche								■	■			■			
Haemophilus Influenzae de type b (HIB)															
Hépatite B		■	■			■									
Pneumocoque		■	■			■									
Méningocoque C					■		■								
Rougeole-Oreillons-Rubéole							■	■							
Papillomavirus humain (HPV)									■						
Grippe															■
Zona															■

DT07-016-21A - Mise à jour avril 2021

\* Pour certaines personnes seulement

**Une question ? Un conseil ? Parlez-en à votre médecin, votre pharmacien, votre sage-femme ou votre infirmier.**

Pour en savoir plus

 **VACCINATION  
INFO SERVICE.FR**

Le site de référence qui répond à vos questions



  
**RÉPUBLIQUE  
FRANÇAISE**  
*Liberté  
Égalité  
Fraternité*

 **Santé  
publique  
France**

## Serment De Galien

---

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

## **Le rhumatisme psoriasique : physiopathologie, traitement et rôle du pharmacien d'officine**

---

Le rhumatisme psoriasique est une pathologie inflammatoire souvent associée au psoriasis, pathologie dermatologique fréquente et connue. Cependant, le rhumatisme psoriasique est difficile à interpréter en raison principalement de sa grande hétérogénéité ainsi que du sous diagnostic et des variabilités quant aux critères de classification. Les pathologies à type de rhumatismes inflammatoires sont fréquentes et le pharmacien d'officine y est fréquemment confronté lors de la dispensation. Depuis quelques années nous pouvons assister à une révolution thérapeutique permettant une efficacité et un réel impact au quotidien. Cette thèse a pour objectif de synthétiser les connaissances acquises sur la physiopathologie de la maladie afin de mieux comprendre son traitement et d'approfondir l'accompagnement des patients atteints de rhumatisme psoriasique.

---

Mots-clés : rhumatisme psoriasique, rhumatisme inflammatoire, méthotrexate, biothérapies, inhibiteurs Janus Kinase, conseil à l'officine

## **Psoriatic arthritis: pathophysiology, treatment, and role of the community pharmacist**

---

Psoriatic arthritis is an inflammatory pathology often associated with psoriasis, a common and well-known dermatological disease. However, psoriatic arthritis is difficult to interpret, mainly because of its large heterogeneity, underdiagnosis and variability in classification criteria. Inflammatory rheumatic diseases are frequent, and the pharmacist is frequently confronted with them. In recent years, we have witnessed a therapeutic revolution that has resulted in improved effectiveness and a real impact on daily life. The aim of this thesis is to synthesise the knowledge acquired on the physiopathology of the disease, to better understand its treatment and to improve support for patients with psoriatic arthritis.

---

Keywords: psoriatic arthritis, inflammatory rheumatism, methotrexate, biotherapeutics, Janus Kinase inhibitors, pharmacist's advice

