



**HAL**  
open science

# La spondylarthrite ankylosante : où en sommes-nous dans les traitements actuels, et existe-t-il une nécessité de prise en charge en éducation thérapeutique des patients en milieu officinal ?

Victor Lacaze

## ► To cite this version:

Victor Lacaze. La spondylarthrite ankylosante : où en sommes-nous dans les traitements actuels, et existe-t-il une nécessité de prise en charge en éducation thérapeutique des patients en milieu officinal ?. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03773723

**HAL Id: dumas-03773723**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03773723>**

Submitted on 9 Sep 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

## THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE  
DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 07 septembre 2022

Par

Mr LACAZE Victor

Né 01 mars 1992

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

### TITRE :

La spondylarthrite ankylosante : où en sommes-nous dans les traitements actuels, et existe-t-il une nécessité de prise en charge en éducation thérapeutique des patients en milieu officinal ?

### JURY :

Président : Pr Mr Stéphane Honoré

Membres : Dr Mr Pierre Bertault-Peres  
Dr Mme Laurène Gandois

## **ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGELEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Chloé SIMON
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

## **DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

### **PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

### **MAITRES DE CONFERENCES**

BIOPHYSIQUE	Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pierre REBOUILLON M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI Mme Muriel MASI

### **A.H.U.**

PHARMACOTECHNIE	Mme Mélanie VELIER
-----------------	--------------------

### **ENSEIGNANTS CDI**

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

**DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE**  
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

**PROFESSEURS**

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

**MAITRES DE CONFERENCES**

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYA
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra Walton

**A.H.U.**

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL M.A.S.T.)**

**DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

**PROFESSEURS**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME

**MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Dujé BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE-CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

## **MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valérie MINETTI-GUIDONI

## **DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

## **PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE
	M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

## **MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE
	Mme Ahlem BOUHLEL
	M. Philippe GARRIGUE
PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
	Mme Marie-Anne ESTEVE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO
	Mme Florence GATTACECCA
	Mme Anne RODALLEC
	M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD

## **A.H.U.**

PHYSIOLOGIE /PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
	M. Vincent NAIL

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable



# **Remerciements**

## **Aux membres du jury**

La réalisation de cette thèse a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui je voudrais témoigner toute ma gratitude.

**À Mr le Professeur Stéphane Honoré,**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse, je vous en remercie, aussi pour votre disponibilité, votre pédagogie tout au long de mon cursus universitaire. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mes sentiments les plus respectueux.

**À Mr le Docteur Pierre Bertault-Peres,**

Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de ce jury, et je vous suis reconnaissant pour m'avoir conseillé ce sujet de thèse.

Par votre professionnalisme, et vos conseils toujours pertinents durant le stage de 5<sup>ème</sup> année, veuillez trouver ici, l'expression de ma profonde gratitude.

**À Mme le Docteur Laurène Gandois,**

Je tenais à te remercier pour ces bons moments passés pendant le stage, la bonne humeur et tes conseils avisés ainsi qu'un grand merci pour ton soutien pendant la rédaction de ma thèse ainsi que ta pertinence pendant la relecture.

Je remercie tous les pharmaciens, les préparateurs, les internes et les co-externes ... croisés pendant mon cursus universitaire, à la faculté ou lors de mes stages, qui m'ont apporté leurs aides et leurs connaissances et qui me laisseront de bons souvenirs. Je pense notamment :

### **À mes amis de l'université,**

Iris, Ingrid et Thémis avec qui les dernières années de faculté sont passées rapidement, merci pour vos sourires et votre humour.  
Je vous souhaite le meilleur.

Adrien même si on n'a jamais été en binôme durant tout le cursus universitaire, je te considère comme tel pour tout l'aide apportée pendant mes études. Tu es un ami exemplaire et important pour moi.

Laurène, je suis heureux d'avoir pu sympathiser avec toi pendant le stage, tu es devenue une amie proche sur qui j'ai pu compter pendant mes moments de doute.

### **Aux professionnels de santé,**

Mme Marina SARRASIN mon maître de stage qui m'a appris toutes les bases de la profession. Merci mille fois pour tout le temps passé à m'apprendre le métier de pharmacien, ainsi qu'à son équipe Sylvie, Audrey, Sophie et Cédric.

À toute l'équipe de la pharmacie des Erlens, merci de m'avoir accompagné lors de mes débuts en tant que jeune pharmacien. Merci aux pharmaciens Monsieur John, Emilie, Mylène et Jad ainsi qu'aux préparatrices Elodie, Flavie, Céline et Betül.

À toute l'équipe de la pharmacie de Vézeronce-Curtin, Lolo-thaï ainsi qu'aux infirmières Anne-so, Elodie, Virginie et Michèle pour leur soutien et leur aide précieuse.

### **À tous mes chers amis,**

Qu'ils voient dans l'aboutissement de ce travail, toute ma reconnaissance pour l'aide et le soutien qu'ils m'ont apporté depuis mon arrivée dans le Vaucluse.

### **À ma famille,**

À toute ma famille :

- à mes grands-mères
- à ma sœur Faustine et mon frère Thomas
- à mes parents : qu'ils trouvent dans ce travail, le fruit de leur labeur.
- à ma Chérie : à Kohar pour son soutien permanent, sa tendresse, pour son amour.

*« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »*

# Sommaire

<b>INTRODUCTION</b>	4
<b>CHAPITRE A : La spondylarthrite et ses traitements</b>	7
<b><u>1. Description de la spondylarthrite ankylosante</u></b>	7
<b><u>1.1 Définition</u></b>	7
<b><u>1.2 Épidémiologie</u></b>	9
<b><u>1.3 Physiopathologie</u></b>	9
<b><u>1.4 Clinique</u></b>	13
<b><u>1.5 Évolution</u></b>	15
<b><u>1.6 Diagnostic</u></b>	21
<i>1.6.1 Anamnèse</i>	21
<i>1.6.2 Test AMOR</i>	21
<i>1.6.3 Imagerie médicale</i>	22
<i>1.6.4 Biologie</i>	22
<b><u>2. Traitements actuels de la spondylarthrite ankylosante</u></b>	23
<b><u>2.1 Les traitements symptomatiques actuels</u></b>	25
<i>2.1.1 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les coxibs</i>	25
<i>2.1.2 Les autres antalgiques</i>	28
<i>2.1.3 Les corticoïdes en infiltration</i>	32
<b><u>2.2 Les traitements de fond actuels</u></b>	35
<b><u>2.2.1 Les traitements de fond chimiques</u></b>	36
2.2.1.1. <u>Le méthotrexate</u>	36
2.2.1.2. <u>La sulfasalazine</u>	43
2.2.1.3. <u>L'upadacitinib</u>	45
<b><u>2.2.2-Traitements de fond biologiques</u></b>	46
2.2.2.1 <u>Les agents anti-facteurs de nécrose tumorale</u>	46
2.2.2.2 <u>Les inhibiteurs de l'interleukine</u>	56
<b>CHAPITRE B : La spondylarthrite, ses effets indésirables et ses conseils à l'officine</b>	59
<b><u>1. Qu'est-ce que l'éducation thérapeutique du patient ?</u></b>	59
<b><u>2. A qui s'adresse ce programme ?</u></b>	61
<b><u>2.1 Les professionnels de santé</u></b>	61
<b><u>2.2 Les sociétés savantes</u></b>	62
<b><u>2.3 Les associations de patients et les patients</u></b>	62
<b><u>2.4 Les étapes de la démarche d'éducation thérapeutique du patient</u></b>	62
2.4.1 <i>Elaborer un dialogue éducatif</i>	62
2.4.2 <i>Définir un programme personnalisé d'éducation thérapeutique du patient</i>	62
2.4.3 <i>Planifier et mettre en œuvre les séances d'éducation thérapeutique du patient collectives et/ou individuelles</i>	62
2.4.4 <i>Réaliser une évaluation individuelle</i>	63

<b><u>3. Comment se déroule un entretien d'éducation thérapeutique du patient ?</u></b>	64
<b><u>3.1 Enseignement individuel ou collectif</u></b>	64
3.1.1 <i>L'enseignement individuel</i>	64
3.1.2 <i>L'enseignement collectif</i>	64
<b><u>3.2 Les objectifs pédagogiques</u></b>	65
<b><u>3.3 La communication</u></b>	65
<b><u>4- le rôle du pharmacien</u></b>	67
<b><u>5- Prévoir les besoins des patients et la réponse que le pharmacien peut apporter</u></b>	68
<b><u>5.1 Les conseils du pharmacien à l'officine</u></b>	68
5.1.1 <i>Aider le patient à connaître et comprendre la maladie ainsi que les traitements médicamenteux et non médicamenteux</i>	68
5.1.2 <i>Aider le patient à adapter ses comportements quotidiens pour prévenir les complications de la maladie et de ses traitements</i>	68
5.1.3 <i>Aider le patient à trouver les meilleures façons pour gérer les conséquences de son rhumatisme inflammatoire chronique</i>	69
5.1.4 <i>Aider le patient à savoir faire face aux situations de crise (douleur, fatigue, poussées évolutives, incompréhension)</i>	71
5.1.5 <i>Aider le patient à optimiser la prise en charge de ses traitements (incluant les biothérapies)</i>	73
5.1.6 <i>Aider le patient à améliorer sa qualité de vie</i>	79
<b><u>6- Les traitements symptomatiques</u></b>	89
<b><u>6.1- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens</u></b>	89
6.1.1 <i>Les contre-indications des anti-inflammatoires non stéroïdiens</i>	90
6.1.2 <i>Les effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens</i>	90
6.1.3 <i>Les interactions médicamenteuses des anti-inflammatoires non stéroïdiens</i>	93
6.1.3.1 <i>Les interactions médicamenteuses déconseillées</i>	93
6.1.3.2 <i>Les interactions médicamenteuses à prendre en compte</i>	94
6.1.3.3 <i>Les interactions médicamenteuses faisant l'objet de précautions d'emploi</i>	95
6.1.4 <i>Grossesse et allaitement avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens</i>	96
<b><u>6.2- Les glucocorticoïdes</u></b>	98
6.2.1 <i>Les contre-indications des glucocorticoïdes à usage local</i>	98
6.2.2 <i>Les effets indésirables des glucocorticoïdes</i>	99
6.2.2.1 <i>Les effets indésirables des glucocorticoïdes en usage local</i>	99
6.2.2.2 <i>Les effets indésirables des glucocorticoïdes en usage systémique</i>	100
6.2.3 <i>Les interactions médicamenteuses des glucocorticoïdes</i>	101
6.2.3.1 <i>Les interactions médicamenteuses déconseillées</i>	101
6.2.3.2 <i>Les interactions médicamenteuses à prendre en compte</i>	102
6.2.3.3 <i>Les interactions médicamenteuses faisant l'objet de précautions d'emploi</i>	104
6.2.4 <i>Grossesse et allaitement avec les glucocorticoïdes</i>	105
<b><u>6.3- Le Paracétamol</u></b>	107
6.3.1 <i>Les contre-indications du paracétamol</i>	107
6.3.2 <i>Les effets indésirables du paracétamol</i>	107
6.3.3 <i>Les interactions médicamenteuses du paracétamol</i>	109

<b>6.3.4 Grossesse et allaitement avec du paracétamol</b>	109
<b><u>6.4- Les antalgiques opiacés</u></b>	112
<b>6.4.1 Les contre-indications des antalgiques opiacés</b>	113
<b>6.4.2 Les effets indésirables des antalgiques opiacés</b>	114
<u>6.4.2.1 Les effets indésirables du tramadol</u>	114
<u>6.4.2.2 Les effets indésirables de la codéine</u>	114
<b>6.4.3 Les interactions médicamenteuses des antalgiques opiacés</b>	115
<u>6.4.3.1 Les interactions médicamenteuses du tramadol</u>	115
6.4.3.1.1 Les interactions médicamenteuses déconseillées	115
6.4.3.1.2 Les interactions médicamenteuses à prendre en compte	116
6.4.3.1.3 Les interactions médicamenteuses faisant l'objet de précautions d'emploi	117
<u>6.4.3.2 Les interactions médicamenteuses de la codéine</u>	118
6.4.3.2.1 Les interactions médicamenteuses déconseillées	118
6.4.3.2.2 Les interactions médicamenteuses à prendre en compte	118
<b>6.4.4 Grossesse et allaitement avec des antalgiques opiacés</b>	119
<b><u>7- Traitements chroniques</u></b>	121
<b><u>7.1- Méthotrexate</u></b>	121
<b>7.1.1 Les contre-indications du méthotrexate</b>	121
<b>7.1.2 Les effets indésirables du méthotrexate</b>	122
<b>7.1.3 Les interactions médicamenteuses du méthotrexate</b>	125
<u>7.1.3.1 Les interactions médicamenteuses déconseillées</u>	125
<u>7.1.3.2 Les interactions médicamenteuses faisant l'objet de précautions d'emploi</u>	127
<u>7.1.3.3 Les interactions médicamenteuses à prendre en compte</u>	128
<b>7.1.4 Grossesse et allaitement avec le méthotrexate</b>	128
<b><u>7.2- La Sulfasalazine</u></b>	130
<b>7.2.1 Les contre-indications de la sulfasalazine</b>	131
<b>7.2.2 Les effets indésirables de la sulfasalazine</b>	131
<b>7.2.3 Les interactions médicamenteuses de la sulfasalazine</b>	133
<u>7.2.3.1 Les interactions médicamenteuses déconseillées</u>	133
<u>7.2.3.2 Les interactions médicamenteuses faisant l'objet de précautions d'emploi</u>	134
<u>7.2.3.3 Les interactions médicamenteuses à prendre en compte</u>	134
<b>7.2.4 Grossesse et allaitement avec la sulfasalazine</b>	134
<b><u>7.3- Les anti-facteurs de nécrose tumorale</u></b>	135
<b>7.3.1 Les contre-indications des anti-facteurs de nécrose tumorale</b>	136
<b>7.3.2 Les effets indésirables des anti-facteurs de nécrose tumorale</b>	137
<b>7.3.3 Les interactions médicamenteuses des anti-facteurs de nécrose tumorale</b>	139
<b>7.3.4 Grossesse et allaitement avec les anti-facteurs de nécrose tumorale</b>	139
<b><u>7.4- L'anti-interleukine-17A sécukinumab</u></b>	141
<b>7.4.1 Les contre-indications de l'anti-interleukine sécukinumab</b>	141
<b>7.4.2 Les effets indésirables de l'anti-interleukine sécukinumab</b>	142
<b>7.4.3 Les interactions médicamenteuses de l'anti-interleukine sécukinumab</b>	143
<b>7.4.4 Grossesse et allaitement avec l'anti-interleukine sécukinumab</b>	143
<b>CONCLUSION</b>	145
<b>BIBLIOGRAPHIE ET REFERENCES</b>	147
<b>ANNEXE</b>	162
<b>SERMENT DE GALIEN</b>	163

# Introduction

Tous les ans, c'est plus de 4 millions de français qui abordent les pharmacies dans le cadre de leur santé. Une quasi-unanimité des patients accorde leur confiance à leurs pharmaciens (91%)<sup>1</sup> ce qui démontre leur sérénité mais aussi leur satisfaction du service rendu.

Le pharmacien est un professionnel de santé diplômé d'un doctorat après 6 années d'études complètes dans une faculté de pharmacie. C'est un professionnel du médicament, il assure la bonne conformité des ordonnances et de leurs délivrances. Il a aussi un rôle de conseil, d'information et de prévention médicale très important. L'avantage offert par les pharmacies est un excellent maillage de territoire donc aucun désert pharmaceutique l'accessibilité simple et facile pour tout le monde. Les gens n'ont pas besoin de prendre de rendez-vous ; beaucoup de patients n'ont aucune hésitation pour parler de leurs différents problèmes de santé directement au comptoir.

Historiquement les missions du pharmacien étaient la préparation, la dispensation et la délivrance de médicaments prescrits par le médecin.

Depuis le XX<sup>ème</sup> siècle la notion de santé publique a émergé. En 1952, l'OMS définit la **santé publique**<sup>2</sup> « comme la science et l'art de prévenir les maladies, de prolonger la vie et d'améliorer la santé physique et mentale à un niveau individuel et collectif. Le champ d'action de la santé publique inclut tous les systèmes de promotion de la santé, de prévention des maladies, de lutte contre la maladie (médecine et soins) et de réadaptation ».

La loi Hôpital, Patient, Santé et Territoire (HSPT) en vigueur depuis le 21 juillet 2009 a renforcé la cohésion médicale et a renforcé le rôle du pharmacien dans de nombreuses missions :

- les entretiens pharmaceutiques : constitués d'un contrôle de toutes les substances médicamenteuses prises par le patient, d'une évaluation des risques de redondance de molécules actives, d'interactions relevées par le pharmacien dans le cadre d'une assurance de prise en charge personnalisée et optimale du patient et d'une évaluation à terme, ainsi que l'appropriation par le patient de son traitement.

- l'éducation thérapeutique du patient : Dans le cadre des éducations thérapeutiques du patient, l'objectif est d'améliorer le suivi thérapeutique et la compréhension de la maladie pour le patient par différents professionnels de santé par un accompagnement à l'hôpital, avec des conseils qui seront poursuivis en ambulatoire par différents professionnels de santé dont le pharmacien.

-le début de certaines vaccinations par le pharmacien : Le premier vaccin mis en place dans cette démarche est la vaccination annuelle contre la grippe. L'objectif étant d'augmenter la couverture vaccinale en France en vaccinant une partie de la population, celle qui a peu de risque de développer une réaction (toute personne adulte ayant déjà été vaccinée sans déclencher une réaction allergique), qui est susceptible de fréquenter une pharmacie et qui ne prend pas le temps d'un rendez-vous chez le médecin ou l'infirmier. Toute cette partie de la population active échappe souvent à la vaccination et sa prise en charge par l'officine permet aussi d'éviter une saturation des consultations médicales lors des périodes hivernales et des hôpitaux en particulier chez la personne âgée.

Dans cette thèse nous étudierons le rôle et l'intérêt d'un accompagnement des personnes malades par le pharmacien d'officine. Nous nous intéresserons plus particulièrement aux individus atteints de spondylarthrite ankylosante.

La spondylarthrite ankylosante, aussi nommée maladie de Bechterew, est une maladie rhumatismale inflammatoire chronique auto immune évoluant vers une ossification des articulations jusqu'à une ossification complète des articulations et à une rigidification de la colonne vertébrale dans les formes graves.

Elle est reconnue parmi les 30 maladies dites affections de longue durée et bénéficie ainsi d'une prise en charge totale par l'assurance maladie. Elle touche 180.000 personnes en France<sup>3</sup>. Cette maladie impacte la vie professionnelle comme privée des malades et peut conduire à un arrêt définitif des activités professionnelles en altérant négativement leur qualité de vie physique, sociale et affective.

Malgré son impact fort sur la vie des personnes atteintes, elle reste une maladie mal comprise et mal vécue, souvent diagnostiquée tardivement plusieurs années après son déclenchement.

C'est pourquoi, il est nécessaire de faire connaître cette maladie au grand public mais aussi de pouvoir mieux la comprendre afin d'accompagner les patients atteints de spondylarthrite ankylosante de façon optimale. Le pharmacien, en tant que professionnel de santé, doit être préparé à pouvoir répondre le plus clairement possible aux attentes des patients sur cette pathologie.



Dans cette thèse nous aborderons dans un premier temps la spondylarthrite dans son ensemble : les symptômes et son diagnostic, ainsi que les traitements médicamenteux associés :

-les traitements symptomatiques, utilisés dans des périodes de crises, provoquant les douleurs aiguës et impactant la vie de ces patients.

-les traitements au long court, qui ont pour but d'empêcher l'évolution de la maladie vers les formes graves voir mortelles.

Puis dans une deuxième partie nous aborderons le rôle du pharmacien dans le cadre de l'éducation thérapeutique du patient et de son rôle de proximité avec la patientèle : quels sont les conseils que peut prodiguer le pharmacien face à la maladie et quelle prévention peut-il apporter sur les effets indésirables liés aux traitements lors de la délivrance ?

# CHAPITRE A : La spondylarthrite ankylosante et ses traitements

## 1. Description de la spondylarthrite ankylosante

### 1.1 Définition

La spondylarthrite ankylosante<sup>4</sup>, maladie inflammatoire articulaire chronique est aussi appelée spondylite ankylosante. Étymologiquement, le terme « spondylarthrite » vient du grec *spondylos* qui signifie « vertèbre » et du grec *arthron* qui désigne une « atteinte articulaire ». Ce terme désigne un signe clinique associé aux inflammations des articulations, lié avec « ankylosante » qui provient de *ankylos*, « se solidifier, consolider ».

Entre 1893 et 1898, les publications des médecins Vladimir Bekhterew, Adolph Strumpell et Pierre Marie furent les trois premiers à décrire cette pathologie<sup>5</sup> qui fut alors dénommée maladie de Bekhterev-Marie-Strumpell.

Dans son histoire, la spondylarthrite a connu plusieurs dénominations :

- Pelvi-spondylite rhumatismale, faisant référence à l'inflammation articulaire de la zone pelvienne et des ligaments qui entourent les vertèbres.
- Spondylarthrite ankylosante, dénomination faisant référence au stade développé de la maladie avec une ankylose, lorsqu'elle n'était pas prise en charge. De nos jours, avec les traitements, cette évolution est devenue très rare.

La spondylarthrite ankylosante est une des formes des maladies rhumatismales chroniques en France et fait partie des maladies rhumatismales regroupées sous la dénomination de spondylarthropathies par les professionnels de santé. La dénomination actuelle est *spondylarthritis* d'après la terminologie anglo-saxonne<sup>6</sup>.

Les différentes spondylarthropathies comprises sous ce terme sont la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, les arthrites réactionnelles, les entérocolopathies inflammatoires chroniques puis les spondylarthropathies indifférenciées<sup>7</sup>.

La spondylarthrite ankylosante se définit comme une maladie rhumatismale inflammatoire chronique d'origine auto-immune d'évolution lente, touchant essentiellement le squelette axial (rachis et articulation sacro-iliaque) mais pouvant aussi atteindre d'autres articulations<sup>8</sup>, comme celles des

membres inférieurs, des tendons, des insertions tendineuses et des ligaments.

D'autres organes en dehors de l'appareil locomoteur peuvent être touchés<sup>9</sup> :

- L'œil : L'uvéite antérieure constitue l'atteinte extra-articulaire la plus fréquente au cours de la spondylarthrite. Une atteinte rhumatismale chronique peut se manifester sur l'œil uniquement, c'est alors le seul organe touché : ce cas sera alors défini comme une arthrite réactionnelle. S'il y a d'autres symptômes présents ou que d'autres symptômes apparaissent par la suite, ce sera une spondylarthrite ankylosante.
- La peau : des lésions de psoriasis sont observées chez 10 à 25 % des malades, cela correspond à un rhumatisme psoriasique.
- Les intestins : les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin comme la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique peuvent apparaître au cours de l'évolution, ces atteintes sont appelées entérocolopathies inflammatoires chroniques.
- Le cœur : les lésions cardiaques sont dominées par les troubles de la conduction, les valvulopathies, entraînant une insuffisance aortique et des cardiomyopathies.
- Les poumons : des cas d'emphysème, de bronchectasie, et d'autres lésions non interstitielles (épaississement pleural, bandes parenchymateuses et sous-pleurales, micronodules) ont été observés.
- Le rein<sup>10</sup> : l'atteinte rénale se manifeste par une amylose (dépôt de protéines dans l'organe). Cette atteinte est souvent tardive et associée à une forme grave.
- Les os : l'ostéoporose est due à l'inflammation chronique mal contrôlée par le traitement et apparaît fréquemment pouvant entraîner des fractures.

Ces diverses atteintes d'organes sont accompagnées par des poussées inflammatoires douloureuses. En absence de traitement, les risques de décès sont principalement cardiovasculaires lorsque la maladie n'est pas traitée. La diminution de l'espérance de vie est de l'ordre de 10 ans sans traitements adaptés.

La spondylarthrite ankylosante n'est plus une maladie mortelle depuis l'apparition des traitements de fond, Il n'existe plus de cas extrêmes en France grâce à un diagnostic et une prise en charge précoce de la pathologie. Grâce à un suivi régulier il est aujourd'hui possible d'améliorer la qualité de vie du patient en diminuant la douleur, la fatigue et l'enraidissement. Lors d'un traitement médicamenteux précoce, l'espérance de vie d'un patient souffrant de spondylarthrite ankylosante est identique à celle de la population globale.

## **1.2 Épidémiologie**

La spondylarthrite ankylosante touche plus de 180 000<sup>12</sup> personnes en France, données Inserm 2016.

Elle atteint en grande partie les adultes jeunes avant l'âge de 30 ans. Malheureusement, le diagnostic se fait tardivement, une dizaine d'année<sup>13</sup> après le début de la maladie, car une maladie rhumatologique inflammatoire est rarement recherchée chez les individus de moins de 65 ans.

Bien que les maladies rhumatismales soient perçues comme des pathologies de personnes âgées, la spondylarthrite ankylosante peut commencer avant l'âge de 16 ans<sup>14</sup>; elle se nomme spondylarthropathie juvénile. Les premiers symptômes de la maladie ne se déclarent que très rarement après 50 ans<sup>15</sup>.

D'après la société française de rhumatologie, la spondylarthrite ankylosante atteint 0.3% de la population française (étude de 2016)<sup>16</sup>. La prévalence chez l'homme et la femme est identique pour la majorité des études.

## **1.3 Physiopathologie**

La physiopathologie des spondylarthropathies n'est pas encore complètement élucidée à l'heure actuelle, mais plusieurs facteurs semblent interagir à un moment donné pour que la maladie se déclare : facteurs génétiques, environnementaux ou psychologiques.

-Facteurs génétiques :

Dans certains cas de spondylarthrite ankylosante, est présent l'antigène du complexe majeur d'histocompatibilité nommé : HLA-B27<sup>17</sup>.

HLA-B27 est un antigène constitué d'une macromolécule exprimée à la surface des cellules d'un même organisme<sup>18</sup>. Le lien entre l'antigène et la maladie a été découvert en 1970.

En effet, la fréquence de l'antigène de classe I HLA-B27 dans la population des pays européens est de 5 à 14% alors qu'il est identifiable chez 90% des patients atteints de cette pathologie.

Le gène HLA-B27 fait partie du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I, son rôle est de présenter des peptides antigéniques de 9 acides aminés à des lymphocytes T CD8+. Les CD8+ sont des lymphocytes responsables de l'immunité cellulaire, devenus matures après passage

dans le thymus d'où leur appellation de lymphocyte T.

Étant donné la présence des CMH I sur toutes les cellules nucléées de l'organisme, la présentation des peptides du « non-soi », ou d'un morceau d'un organisme étranger à l'hôte aux cellules de l'immunité cellulaire comme les lymphocytes T CD8+ enclenche une réponse immunitaire.

Dans la spondylarthrite, l'antigène HLA-B27 entraîne un dysfonctionnement du système immunitaire avec une réponse cellulaire excessive, et une destruction importante des cellules de l'hôte, qui aura pour conséquence d'activer une réaction inflammatoire continue et excessive.

Cette réaction inflammatoire excessive va être à l'origine de la maladie.

Une étude basée sur les jumeaux<sup>19</sup>, a posé la question sur le taux de concordance de la maladie.

La concordance d'une maladie basée sur les jumeaux repose sur la présence dans l'étude de jumeaux monozygotes et de jumeaux dizygotes.

Pour valider l'idée qu'une maladie est d'origine génétique, il faut que le taux de concordance soit supérieur dans le cadre des jumeaux monozygotes par rapport à celui des jumeaux dizygotes.

Des résultats exploitent la présence du gène HLA B27 dans les cas de spondylarthrite par rapport à une étude sur des paires de jumeaux atteints de la maladie en fonction du nombre total de paires de jumeaux de l'étude. Ce rapport doit se faire pour les monozygotes d'une part et les dizygotes de l'autre, nous obtenons deux taux de concordance.

Comme les jumeaux monozygotes sont génétiquement identiques, toute discordance sera donc uniquement d'origine environnementale.

Cependant chez les dizygotes qui ne sont pas génétiquement identiques donc ne possédant pas forcément le gène HLA-B27, toute discordance ne permet pas d'affirmer que celle-ci est due soit à un facteur génétique, soit à un facteur environnemental.

L'étude de concordance des jumeaux définie comme principe que les jumeaux, monozygotes et dizygotes sont soumis de la même manière aux facteurs environnementaux.

Si ce taux de concordance est identique, cela signifie qu'avoir 50% ou 100% des gènes en commun, n'a aucune influence sur l'apparition de la maladie et quelle est donc d'origine environnementale.

Tandis qu'une différence entre les deux taux de concordance calculés par l'étude montre l'importance de l'origine génétique de la pathologie. Plus l'écart entre les deux taux de concordance est élevé, plus la part génétique est importante dans la maladie.

Il a été observé : HLA-B27+ est de 23% pour les jumeaux dizygotes et de 63% pour les monozygotes<sup>20</sup>, la différence de concordance de 40% entre les jumeaux de cette étude permettrait d'expliquer que la maladie soit d'origine génétique.

La conclusion des chercheurs serait que la spondylarthrite ankylosante soit polygénique et non

monogénique<sup>21</sup>.

Des recherches basées<sup>22,23</sup> sur des modèles d'animaux transgéniques de spondylarthropathies ont été réalisées. Une étude sur les rongeurs avec le gène HLA-B27+ a permis d'impliquer la molécule HLA-B27+ comme une des causes de la spondylarthrite ankylosante, ainsi que dans le développement de la maladie, qui dépendrait de l'expression de HLA-B27 dans les cellules hématopoïétiques, de la présence de lymphocytes T CD4+ et de la flore bactérienne commensale.

Les modèles sur-exprimant le transgène HLA-27 ont manifesté une maladie inflammatoire similaire à la spondylarthrite humaine.

La pathologie s'exprime sous différents aspects : inflammatoire, digestif mais aussi par l'apparition d'arthrites des pattes arrière associées à des lésions périodiscals inflammatoires et des atteintes cutanées<sup>24</sup>.

De plus, il a été démontré que les rats n'ayant pas de lymphocytes T n'expriment pas la pathologie et les symptômes, mais que les lymphocytes seuls ne suffisent pas pour exprimer la maladie<sup>25,26</sup>.

Une partie minime de la population exprime le gène HLA B27 mais celui-ci est retrouvé majoritairement chez les personnes atteintes de spondylarthrite ankylosante.

Le gène HLA-B27 a un effet prédominant dans l'apparition de la spondylarthrite ankylosante, mais d'autres gènes favoriseraient une prédisposition à la maladie<sup>27</sup>. La spondylarthrite ankylosante serait une maladie polygénique<sup>28</sup>.

De nombreux autres gènes de susceptibilité ont été récemment identifiés par criblage du génome, soulignant l'implication de certains mécanismes dans la survenue de la maladie, comme les régions d'intérêt sur le chromosome 16 (16q) et le chromosome 9 (9p31-34), notamment la région SPA2 près du gène TNFSF15 codant pour la protéine TL1 impliquée dans la différenciation des lymphocytes Th17.

Toutefois, malgré les avancées importantes, l'ensemble des variants identifiés à ce jour n'explique qu'une très faible partie de la prédisposition génétique totale.

Concernant le risque de transmission, si aucun des parents ne possède l'antigène HLA-B27, le risque de transmission est très faible. Si un seul des deux parents est porteur, les enfants auront un risque sur deux d'hériter du gène mais un risque sur cinq d'exprimer une forme de spondylarthrite<sup>29</sup>.

Ces formes familiales représentent donc 10% des cas<sup>30</sup>. Celles-ci ont été démontrées en comparant la fréquence parmi les apparentés par rapport à la fréquence dans la population générale.

Le risque de développer une spondylarthropathie est 40 à 60 fois plus grand quand un apparenté en est atteint.

- Facteurs environnementaux :

Après une maladie infectieuse des parties de bactéries peuvent rester au niveau intra-cellulaire et entraîner une réaction inflammatoire articulaire dite réactionnelle<sup>31</sup>.

Ces débris bactériens proviennent de différentes bactéries retrouvées lors de maladies génitales ou digestive tels les *Chlamydia*, *Yersinia*, *Salmonella* par exemple.

En 2017<sup>32</sup>, une équipe de recherche de l'Inserm confirme une relation entre la composition de la flore intestinale et l'apparition de maladies inflammatoires. La bactérie responsable de la dysbiose est *Ruminococcus gnavus*.

Cette dysbiose entraîne soit une inflammation de l'intestin par la production de médiateurs de l'inflammation soit engendre une plus grande perméabilité intestinale engendrant un passage de débris microbiens.

-Facteurs psychologiques :

Ils sont mis en évidence lors de l'apparition de la maladie ou lors de poussées comme facteurs déclenchants, ce peut être un stress ou un traumatisme comme un deuil, une séparation ou une naissance par exemple.

Le tabac aussi pourrait jouer un rôle très important dans le déclenchement des spondylarthrites ankylosantes<sup>33</sup>.

## 1.4 Clinique

Selon la clinique prédominante, il existe trois sous-groupes dans la spondylarthrite ankylosante<sup>34</sup> : axiale, périphérique articulaire ou périphérique enthésitique.

Chez un patient atteint de spondylarthrite ankylosante, les trois formes existent et la prédominance d'une de ces formes n'est pas figée et peut donc varier avec le temps.

- **La forme axiale** : elle se définit par une inflammation des articulations de l'axe du corps de la colonne vertébrale, du thorax et des articulations sacro-iliaques.

C'est l'un des premiers signes cliniques de la maladie. La spondylarthrite ankylosante évolue en poussées qui augmentent en intensité avec le temps et également en durée de plus en plus importante avant de devenir permanente.

Les douleurs sont importantes le matin. Elles diminuent lorsque la raideur matinale est améliorée par de l'activité physique.

- **La forme périphérique articulaire**<sup>35</sup> qui correspond à une oligo-arthrite des membres inférieurs et supérieurs.

Elle est présente dans un cinquième des spondylarthrites ankylosantes au début de la maladie puis devient présente dans la moitié des cas par évolution de l'inflammation qui touche de nouvelles articulations.

Une inflammation de la membrane synoviale est observée au niveau des articulations.

Elle touche principalement les grosses articulations mais également les orteils, nommés « orteils en saucisse », un symptôme propre à la maladie.



← Inflammation de l'orteil,  
aussi nommé doigt en  
saucisse

Photographie 1 : Photographie d'un pied avec « orteils en saucisse » ou dactylite<sup>36</sup>.



- **La forme enthésitique**<sup>36</sup> qui est une inflammation des enthèses (insertion des tendons calcanéens). Les enthésites sont très fréquentes et touchent particulièrement les talons et les vertèbres en début de maladie.

A la différence de la polyarthrite rhumatoïde qui commence par une atteinte de la membrane synoviale, la spondylarthrite ankylosante présente plutôt des formes fréquentes d'inflammation des enthèses.

La spondylarthrite ankylosante est une maladie avec très peu de manifestations externes visibles et évocatrices, ce qui la rend moins spectaculaire que d'autres pathologies rhumatismales comme la polyarthrite rhumatoïde par exemple.

De plus, il existe plusieurs atteintes extra-rhumatologiques avec notamment<sup>37</sup> :

- Les uvéites (atteinte oculaire).
- Le psoriasis.
- Les lésions intestinales (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique).
- Les lésions cardiaques.

Ces atteintes telles que l'uvéite, les lésions cutanées et les affections intestinales sont peu fréquentes. La spondylarthrite ankylosante reste une maladie très douloureuse pour le patient et comme ces symptômes sont peu visibles, il y a un décalage entre la souffrance du patient et la perception de sa maladie par son entourage.

## 1.5 Évolution

Au début de la pathologie, il n'existe pas de schéma défini car elle évolue différemment selon les patients.

Il n'a été démontré aucune corrélation entre l'évolution de la douleur et l'aggravation de la maladie. Des formes mineures<sup>38</sup> de la maladie existent, elles sont trouvées le plus souvent chez la femme. Ces formes mineures restent peu évolutives et n'entraînent donc que peu de complications.

Le stade intermédiaire est celui qui touche le plus de patients. La spondylarthrite ankylosante est une pathologie inflammatoire évoluant par poussées entrecoupées de phases de rémission. Il est impossible de prévoir ou d'anticiper l'apparition d'une crise ce qui peut engendrer une anxiété permanente chez le patient.

Le dernier stade d'évolution de la maladie est la forme sévère. Les crises seront de plus en plus rapprochées jusqu'à une disparition des périodes de rémission. L'inflammation se propagera sur plusieurs articulations et évoluera vers la forme ankylosante, avec atteinte possible des autres organes.

La forme sévère se définit par plusieurs signes<sup>39</sup>, ces manifestations peuvent être :

- Une atteinte de l'articulation de la hanche telle la coxite.
- Une maladie extra articulaire associée à la spondylarthrite.
- Une atteinte de l'œil comme une uvéite à répétition.
- Une complication cardiaque sévère liée à l'inflammation chronique de la maladie.

La forme sévère sera diagnostiquée par le médecin, lorsqu'après au moins 3 mois d'intervalle, chez un patient traité par anti-inflammatoire non stéroïdien, il y aura présence d'une inflammation chronique de trois articulations ou d'un score élevé sur le test de *Bath ankylosing Spondulitis Disease*, Activity Index (BASDAI) (score supérieur à 4, sur une échelle de 0 à 10), test qui démontre l'intensité des symptômes ou du *Bath Ankylosing Spondylitis Functioneal Index* (BASFI) (score supérieur à 4, sur une échelle de 0 à 10) qui démontre le taux du handicap provoqué par la maladie.

Enfin, le dernier point qui permet au médecin de définir aussi une forme sévère est la prise continue d'un traitement anti-inflammatoire à la posologie maximale prescrite constatée entre deux consultations trimestrielles.

Les traitements actuels permettent de stopper le processus d'aggravation de la pathologie en limitant le processus inflammatoire. Ils permettent de ralentir l'évolution, de retarder au maximum la gravité de la maladie et de faire disparaître les cas invalidants extrêmes lors de la forme ankylosante. Des questionnaires avec différents indices de sévérité ont été créés pour pouvoir avoir une norme afin de graduer le stade de la maladie et de réaliser un suivi objectif centré sur le patient.

- **BASDAI<sup>40,41</sup> ou Bath Ankylosing Spondylitis Disease, Activity Index :**

C'est un questionnaire qui évalue l'intensité de cinq symptômes de la maladie à travers cinq questions. Ces questions seront notées de 0 à 10 en sachant que 0 correspondant à l'absence de symptôme et 10 à la présence de symptômes au plus haut degré et en fonction du ressenti du patient sur les 7 derniers jours. Il permet d'évaluer la fatigue, les douleurs axiales et périphériques, ou encore des douleurs en dehors des articulations et de la raideur matinale. Il faut ensuite faire une moyenne des 5 notes pour connaître son index BASDAI.

<b>Questionnaire BASDAI permettant l'évaluation de l'intensité des symptômes</b>	
1) Fatigue	
2) Douleur dans les articulations de la colonne vertébrale	
3) Douleur dans les articulations des membres	
4) Douleur en dehors des articulations, au contact (enthèses)	
5) Raideur matinale : évaluez séparément :	
5a) Intensité de la raideur matinale	5b) Durée de la raideur matinale (1 heure vaut 5 ; 2 heures ou plus valent 10)
Faites la moyenne de 5a et 5b pour obtenir la cote 5	

Tableau 1 : Questionnaire BASDAI permettant l'évaluation de l'intensité des symptômes<sup>41</sup>.

- **BASFI<sup>42</sup> ou *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* :**

C'est un questionnaire qui évalue le handicap engendré par la maladie pour des activités de la vie courante. Pour chacune des 10 activités, il faut évaluer de 0 à 10 la facilité ou la difficulté à effectuer ces activités de la vie courante pendant le mois passé. 0 signifie la facilité totale et 10 l'impossibilité.

Il faut ensuite additionner les 10 notes et diviser par 10 pour obtenir une moyenne sur 10.

<b>Questionnaire BASFI permettant l'évaluation du handicap engendré par la maladie</b>
Enfiler ses chaussettes ou ses bas sans l'aide d'une personne ni aide technique
Se plier à partir de la taille pour ramasser un stylo au sol sans aide
Prendre un objet sur une étagère haute sans aide
Se relever d'une chaise sans accoudoir sans s'aider des mains
Couché(e) sur le dos par terre, se relever sans aide
Rester debout 10 minutes.
Monter 12 à 15 marches d'escalier, en n'ayant qu'un pied par marche et sans employer la rampe
Regarder par-dessus son épaule, sans tourner le tronc
Faire des activités physiques telles que des exercices de gymnastique, du jardinage, du sport
Assurer une journée complète de travail à domicile ou ailleurs

Tableau 2 : Questionnaire BASFI permettant l'évaluation du handicap engendré par la maladie<sup>42</sup>.

- **BASMI<sup>43</sup> ou Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index:**

C'est un questionnaire qui permet à partir de cinq mesures et d'une table de conversion de déterminer la mobilité du bassin et de la colonne vertébrale.

Le résultat total des cinq questions est entre 0 et 10.

Au plus la note est élevée, au plus la mobilité du patient est réduite.

Critère	0	1	2
Rotation cervicale (degré)	> 70	20 à 70	< 20
Distance tragus-mur (cm)	< 15	15 à 30	>30
Flexion latérale du rachis (cm)	>10	5 à 10	< 5
Flexion lombaire (cm)	>4	2 à 4	< 2
Distance intermalléolaire (cm)	>120	70 à 100	< 70

Tableau 3 : Questionnaire *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*<sup>44</sup>

- **BAS-G<sup>45,46</sup> score ou Bath Ankylosing Spondylitis – Global score :**

Il permet de connaître l'impact de la spondylarthrite ankylosante sur la vie du patient dans son ensemble. En comparant l'impact de la maladie sur la semaine précédente et son impact sur les six derniers mois. L'échelle est graduée de 0 (aucun impact) à 10 (impact très important).

C'est un questionnaire avec deux questions :

1. Comment évaluez-vous l'effet de votre maladie sur votre état général durant la semaine précédente ? De nul à très important.
2. Comment évaluez-vous l'effet de votre maladie sur votre état général durant les 6 mois précédents ? De nul à très important.

- **BASRI<sup>47</sup> ou Bath Ankylosing Spondylitis Radiologic Index :**

C'est un indice qui évalue la gravité de la spondylarthrite ankylosante par radiographie au niveau lombaire (de T12 à S1) et au niveau du rachis cervical (de C1 à C7).

Les notes ne dépendent plus de l'interprétation par le patient, mais de l'évolution de la maladie par le médecin grâce aux radiographies.

Les radiographies à considérer sont celles des<sup>48</sup> :

- ✓ Articulations sacro-iliaques droite et gauche
- ✓ Rachis lombaire, face et profil
- ✓ Rachis cervical

Chaque segment est noté de 0 à 4.

Pour le rachis :

- ✓ 0 pour l'absence de maladie
- ✓ 1 pour une anomalie au niveau des vertèbres
- ✓ 2 pour une déformation vertébrale sur une ou deux vertèbres
- ✓ 3 pour des syndesmophytes (ossification progressive) sur trois vertèbres ou plus
- ✓ 4 pour une ossification définitive de trois vertèbres et plus.

Pour les hanches :

- ✓ 0 pour l'absence de maladie
- ✓ 1 pour une suspicion de la maladie
- ✓ 2 pour une diminution de l'espace articulaire
- ✓ 4 pour une atteinte articulaire importante

Pour le rachis lombaire, analysé par deux clichés radiographiques, celui ayant la cotation la plus élevée sera retenu après consensus entre deux lecteurs.

Le total des notes obtenues sera sur 12 points. 0 signifiant une absence de la pathologie et 12 l'atteinte la plus importante.

La prise en charge plus rapide que par le passé de la spondylarthrite ankylosante permet une évolution plus lente de la maladie. Toutefois, certains facteurs permettent de déterminer une forme plus sévère. En effet lorsque dans les premières années d'évolution, les signes suivants sont présents, le pronostic sera moins favorable :

- ✓ L'atteinte coxo-fémorale,
- ✓ Une autre atteinte périphérique,
- ✓ L'âge de début de la maladie (< 16 ans),
- ✓ Une faible efficacité des AINS,
- ✓ Une vitesse de sédimentation supérieure à 30 mm la première heure.

## 1.6 Diagnostic

Le diagnostic se base sur des critères cliniques, radiographiques et biologiques.

### *1.6.1 Anamnèse*

Le médecin commence par un historique des symptômes, telle qu'une douleur rachidienne intermittente, une lombofessalgie ou une arthrite périphérique, mais ces symptômes ne sont pas présents systématiquement. Le diagnostic est donc difficile car les signes de la maladie sont peu évocateurs, et ce premier examen peut ne pas être concluant.

### *1.6.2 Test AMOR*

Pour faciliter le diagnostic, il existe le test Amor qui a une spécificité de 90% et une sensibilité de 85%<sup>49</sup>.

Il est constitué de douze questions et de 23 points au maximum<sup>50</sup>. Il suffit d'obtenir 6 points pour être fortement suspecté de spondylarthrite ankylosante ou de confirmer une forte suspicion d'atteinte pour le médecin<sup>51</sup>.

<b>Catégorie</b>	<b>Critère</b>	<b>Points</b>
Signes cliniques ou histoire clinique	Douleurs nocturnes lombaires ou dorsales et/ou raideur matinale lombaire ou dorsale	1 point
	Douleurs fessières uni- ou bilatérales	1 point
	Douleurs fessières à bascule	2 points
	Oligoarthritis asymétrique	2 points
	Doigt ou orteil « en saucisse »	2 points
	Talalgie ou autre enthésopathie	2 points
	Iritis	2 points
	Urétrite non gonococcique ou cervicite moins d'un mois avant le début d'une arthrite.	1 point
	Diarrhée moins d'un mois avant le début d'une arthrite	1 point
	Présence ou antécédent de psoriasis et/ou de balanite et/ou d'entérocolopathie chronique	2 points
Signes radiologiques	Sacro-iliite radiologique ≥ stade 2 si bilatérale ou stade 3 si unilatérale	3 points
Terrain génétique	Présence de l'antigène HLA-B27 ou antécédents familiaux de pelvispondylite, de syndrome de Reiter, de psoriasis, d'entérocolopathies chroniques	2 points
Sensibilité au traitement	Amélioration en 48 heures des douleurs par AINS et/ou rechute rapide (48 heures) des douleurs à leur arrêt	2 points

Tableau 4 : Questionnaire des critères d'Amor<sup>51</sup>



### **1.6.3 Imagerie médicale**

Dès que le médecin a suspecté la pathologie, des examens par imagerie médicale devront être réalisés le plus tôt possible pour toutes les zones douloureuses.

- Radiographie de la colonne vertébrale et du bassin qui aideront à localiser les premières atteintes articulaires.
- Imagerie résonance magnétique et/ou scanner des articulations sacro-iliaques et du rachis.
- Echographie des articulations périphériques douloureuses.

### **1.6.4 Biologie**

Les signes biologiques sont<sup>52</sup> :

- Une augmentation de la vitesse de sédimentation, cependant ce marqueur étant inconstant, cette donnée biologique reste normale dans un cinquième des cas.
- La présence de l'antigène HLA B 27.

Ces deux signes sont de forts arguments de présomption de la maladie mais seuls, ils ne peuvent permettre d'affirmer ou infirmer la spondylarthrite ankylosante. Ils peuvent seulement consolider les doutes en cas de suspicion, avant un examen de radiographie.

Comme la maladie est encore difficilement diagnostiquée par les généralistes et que les démarches à suivre demandent souvent des délais, le diagnostic est généralement très long. Les patients peuvent attendre plusieurs années en moyenne avant de pouvoir enfin être pris en charge par des traitements médicamenteux.

## 2. Traitements actuels de la spondylarthrite ankylosante

Il est important de diagnostiquer la pathologie et de la traiter le plus vite possible car la majorité des cas concerne une population jeune de moins de la trentaine<sup>53</sup>. Le traitement doit être adapté aux manifestations cliniques et à l'intensité des symptômes pour pouvoir assurer une qualité de vie correcte aux patients et écourter le plus possible l'état inflammatoire douloureux.

Actuellement, il n'est pas possible de guérir de cette pathologie, mais seulement de retarder son évolution, grâce aux traitements à disposition. La qualité de vie des patients est améliorée par une diminution des douleurs et des raideurs lors des poussées inflammatoires. Conserver la souplesse des articulations et leur flexibilité dans le meilleur état possible est primordial, le plus important étant de retarder ou même d'éviter l'état extrême : la phase ankylosante<sup>54</sup>.

En cas d'absence de traitement, les personnes atteintes développent une cyphose, correspondant à une atteinte de la posture par une exagération de la courbure dorsale, due à une posture anormale que le patient prend pour soulager la douleur. Ensuite, une solidification de la colonne vertébrale se développe, et peut entraîner une limitation de la capacité respiratoire si celle-ci atteint la cage thoracique. Cela s'accompagne aussi par des troubles cardio-vasculaires dus à l'inflammation chronique, de type valvulopathies et troubles de la fréquence cardiaque.

La prise en charge de la pathologie suit un tableau décisionnel précis, qui dépendra de l'évolution de la maladie et de l'efficacité du traitement. Son évaluation dépendra du ressenti du patient.

Dans la spondylarthrite ankylosante, il existe deux types de traitements :

- **Le premier type de traitement est un traitement symptomatique comprenant<sup>55</sup>** les anti-inflammatoires, les antalgiques non opioïdes et opioïdes faibles, puis les corticoïdes en infiltration. Ce traitement a pour objectif la diminution de la réaction inflammatoire et/ou de la douleur. Ce sont des traitements symptomatiques, qui permettent seulement de faire disparaître ou de diminuer les manifestations douloureuses de la maladie lors des crises.

- **Le deuxième type de traitement est un traitement de fond<sup>56</sup>** agissant en amont sur le mécanisme de l'inflammation avec une action sur le récepteur facteur de nécrose tumorale. Ils ont un délai d'action long, de l'ordre de plusieurs semaines à plusieurs mois.

L'arrêt du traitement de fond dès que le patient ressent une amélioration des symptômes est un risque important de rechute.

Ils sont utilisés en deuxième intention lorsque les traitements symptomatiques ne sont plus efficaces seuls, pour pouvoir gérer l'inflammation ou en cas de non-tolérance ou de contre-indication aux traitements de première intention.



Schéma 1 : Prise en charge de la spondylarthrite ankylosante<sup>57</sup>.

## **2.1 Les traitements symptomatiques actuels**

Les traitements par les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** (AINS) doivent être débutés dès le diagnostic et en première intention en association avec les **traitements non médicamenteux** (exercice de gymnastique, rééducation, thérapie comportementale)<sup>58</sup>. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens vont diminuer les douleurs rachidiennes et articulaires périphériques et ils vont améliorer la capacité fonctionnelle des patients. En cas de contrôle insuffisant de la douleur, d'intolérance ou de contre-indications des anti-inflammatoires non stéroïdiens, les autres antalgiques non opioïdes (paracétamol) et opioïdes pourront être ajoutés. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens seront associés à un protecteur gastrique (inhibiteur de la pompe à proton par exemple) en cas de risque gastro-intestinal majoré.

Une activité physique est fortement conseillée<sup>59</sup>, tant que cela reste compatible avec l'état de santé du patient. Dans la majorité des cas, une activité physique est recommandée, car elle améliore la qualité de vie des patients en diminuant de manière significative les poussées inflammatoires.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont prouvé leur efficacité sur les symptômes articulaires, c'est à dire la douleur et l'inflammation de la maladie. Cependant, ils n'agissent que sur un seul médiateur cellulaire de l'inflammation : ils inhibent le mécanisme enzymatique qui transforme l'acide arachidonique en protéines pro-inflammatoires<sup>60</sup>.

Les autres antalgiques, utilisés pour les douleurs résiduelles ou en cas d'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens auront pour unique action de stopper l'information de la douleur en agissant sur différents nocicepteurs<sup>61</sup>.

Des injections locales de corticoïdes<sup>62</sup>, en intra-articulaire, peuvent être envisagées aux sites symptomatiques pour réduire l'inflammation locale. Les corticoïdes *per os* ne sont pas recommandés en raison de leurs effets indésirables redondants avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

### ***2.1.1 Les Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) et les Coxibs***

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont les médicaments de première intention dans la spondylarthrite ankylosante en l'absence de contre-indication. Ils ont prouvé leur utilité dans les différentes manifestations axiales, périphériques et enthésiques. Leur utilisation a pour objectif de soulager les poussées douloureuses en agissant sur l'inflammation au niveau des articulations, afin d'améliorer la mobilité de ces dernières. Les prises sont limitées aux poussées inflammatoires, toutefois une prise au long cours est possible dans certaines formes sévères où la douleur est

permanente<sup>63</sup>.

Les principales molécules à visée anti-inflammatoire utilisées dans la spondylarthrite ankylosante sont :

Classe	Principe actif	Nom commercial
Indoliques et dérivés	Indométacine Sulindac	Chrono-indocid®, Indocid® Arthrocin®
Arylcarboxyliques	Acéclofénac Acide tiaprofénique Alminoprofène Diclofénac Etodolac Flurbiprofène Ibuprofène Kétoprofène  Nabumétone Naproxène	Cartex® Surgam® Minalfène® Flector®, Voltarène® Lodine® Antadys® Advil®, Antarène®, Brufen®, Spifen®, Nureflex® Bi-profénid®, Ketum®, Profénid® Nabucox® Apranax®
Oxicam	Méloxicam Piroxicam Ténoxiam	Mobic® Brexin®, Cycladol®, Feldène® Tilcotil®
Fenamate	Acide niflumique	Nifluril®
Coxib	Célécoxib Etoricoxib	Célébrex® Arcoxia®

**Tableau 5** : Anti-inflammatoires non stéroïdiens ayant une autorisation de mise sur le marché dans la spondylarthrite ankylosante<sup>64</sup>.

La demi-vie des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des coxibs est comprise entre 6 et 24 heures, ils peuvent donc être utilisés jusqu'à quatre fois par jour pour ceux ayant une demi-vie de 6 h<sup>65</sup>.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont des inhibiteurs des cyclo-oxygénases-1 et cyclo-oxygénases-2, enzymes appartenant à la famille des cyclo-oxygénases. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens nommés Coxibs, sont quant à eux sélectifs des cyclo-oxygénases-2<sup>66</sup>.

L'action sur la cyclo-oxygénase-1 permet d'inhiber la synthèse des prostaglandines nécessaires à l'agrégation plaquettaire et à la muqueuse gastro-duodénale<sup>67</sup>.

L'action sur la cyclo-oxygénase-2 permet d'inhiber la synthèse des prostaglandines nécessaires à la réaction inflammatoire et à l'agrégation plaquettaire<sup>68</sup>.

L'action sur les cyclo-oxygénases-1 et cyclo-oxygénases-2 permet d'inhiber l'effet qu'elles ont sur la régulation de l'hémodynamique intra-rénale et la filtration par les glomérules rénaux. Ce qui rend les médicaments anti-inflammatoires et les coxibs contre indiqués chez le patient insuffisant rénal<sup>69</sup>.

Par leur action sur les cyclo-oxygénases-2, les anti-inflammatoires non stéroïdiens agissent sur les cellules de l'inflammation et les médiateurs, ce qui induit une diminution de l'inflammation après leur liaison sur les sites enzymatiques spécifiques.

Les Coxibs ont l'avantage de ne pas influencer la production de thromboxane et ont donc moins d'effets indésirables que les anti-inflammatoires non stéroïdiens sur la muqueuse gastro-duodénale et sur l'agrégation plaquettaire. Toutefois, du fait de leur action spécifique sur la cyclo-oxygénase-2, une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire est observée.

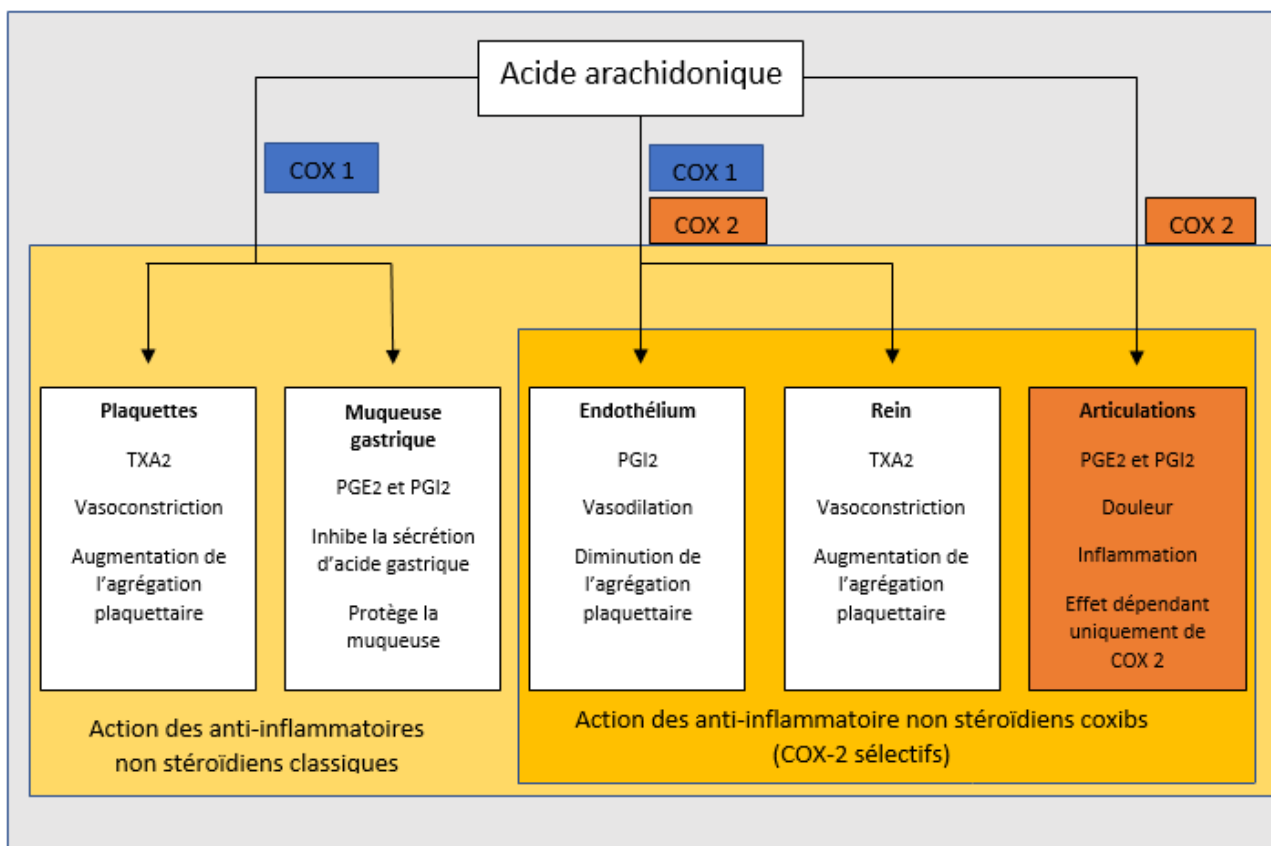


Schéma 2 : mécanisme d'action des AINS et Coxibs<sup>70</sup>.

Le choix de la molécule se fait en fonction des contre-indications, de la tolérance par le patient et de ses habitudes. En cas d'échec par l'une des molécules (inefficacité ou mauvaise tolérance), il est recommandé de changer par un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, et d'associer un protecteur

gastrique pour prévenir les effets indésirables. Si le patient supporte bien le traitement avec un anti-inflammatoire non stéroïdien, il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace à la fois en durée et en dose<sup>71</sup>.

Les contre-indications des anti-inflammatoires non stéroïdiens sont<sup>72</sup> :

- Antécédent d'hémorragie gastrique ou de perforation digestive survenue avec la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Ulcère gastro-duodéal évolutif.
- Antécédent d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Insuffisance rénale sévère.

Des contre-indications supplémentaires ont été définies pour certaines molécules :

- Pour les coxibs : l'existence d'une cardiopathie ischémique sévère.
- Pour le diclofénac : la présence d'une artériopathie périphérique ou d'un antécédent d'accident vasculaire cérébral.
- Pour l'étoricoxib : si le patient souffre d'hypertension artérielle non contrôlée.

Les coxibs sont contre-indiqués pendant toute la durée de la grossesse. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont fortement déconseillés pendant les deux premiers trimestres, puis contre-indiqués pendant le 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse<sup>73</sup>.

### **2.1.2 Les autres antalgiques**

En cas d'échec du traitement symptomatique lors des phases de crise, ou en cas de contre-indication avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la mise en place des autres antalgiques en association devient nécessaire.

Il existe trois paliers pour les antalgiques, classifiés et définis par l'Organisation Mondiale de la Santé<sup>74</sup> (OMS) :

« Les analgésiques du palier I : parfois appelés "analgésiques périphériques" ou "non morphiniques", ont la puissance antalgique la plus faible.

Les analgésiques du palier II : sont dits "centraux" ou "morphiniques faibles", car ils sont actifs sur la perception de la douleur au niveau cérébral. Ils sont utilisés seuls (par exemple le tramadol), ou en association avec les analgésiques de palier I (par exemple codéine-paracétamol).

Les analgésiques du palier III : regroupent des agonistes morphiniques. On distingue le niveau 3a quand les agonistes morphiniques forts sont administrés par voie orale et le niveau 3b quand ils le sont par voie parentérale ou centrale. »

A la différence des anti-inflammatoires non stéroïdiens, ces antalgiques n'ont aucune action sur l'inflammation.

Leur intérêt thérapeutique sert uniquement à diminuer la douleur ressentie par le patient.

Classe	Principe actif	Nom commercial
Palier I	Paracétamol Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Doliprane®, Dafalgan®, Efferalgan® Voir tableau 4
Palier II	Néfopam Acide acétylsalicylique + codéine + paracétamol Dihydrocodéine Ibuprofène + codéine Paracétamol + caféine + opium Paracétamol Paracétamol + codéine + caféine Paracétamol + opium Tramadol	Acupan®, Nefopam® Novacetol® Dicodin® Antarene codéine® Lamaline® Claradol®, Klipal® Prontalgine® Izalgi® Contramal®, Topalgic®
Palier III	Morphine Hydromorphone Oxycodone Buprénorphine Nalbuphine	Actiskenan®, Skenan®, Morphine® Sophidone® Oxycontin® Temgesic® Nalbuphine®, Nubain®

Tableau 6 : Les différents antalgiques selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé<sup>75</sup>.



Leur prescription est dépendante de la douleur du patient. Il existe plusieurs méthodes utilisées par les médecins pour déterminer le choix de l'antalgique à prescrire.

Comme la douleur est une sensation subjective désagréable, plusieurs types d'échelle peuvent être utilisés pour l'évaluer.

Les techniques d'évaluation le plus souvent utilisées chez les adultes sont :

- **L'échelle verbale simple**<sup>76</sup>, où la personne interrogée définit une note de 1 à 5 pour décrire l'intensité de la douleur ressentie. Le palier 1 correspond à une absence de douleur et le palier 5 à une douleur extrêmement intense.

- **L'échelle numérique**<sup>77</sup>, qui repose sur une graduation de 1 (faible douleur) à 10 (douleur maximale). Le patient doit placer le curseur sur le chiffre correspondant à son ressenti.

- **L'échelle visuelle analogique**<sup>78</sup>, qui se base sur une évaluation avec l'aide d'une règle, selon une ligne continue au verso pour le patient. Le recto est représenté par une graduation pour le professionnel de santé, allant de 0 à 10 comme pour l'échelle numérique.

Il est important de prendre la mesure au plus proche de la crise afin d'évaluer au mieux la douleur éprouvée par le patient.

Il est recommandé de prescrire si possible en priorité des antalgiques par voie orale et à des intervalles réguliers. Une douleur sous-traitée aura des effets délétères sur le patient.

Si les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont insuffisants pour traiter les symptômes, le paracétamol sera le premier antalgique à associer. Il sera administré par voie orale, à une posologie de 500 mg à 1 g par prise en respectant un intervalle de 4 heures minimum chez l'adulte. La dose journalière maximale recommandée est de 3 g par jour<sup>79</sup>. La dose de 4 g par jour est possible, en l'absence d'insuffisance hépatique et lorsque le poids du patient est supérieur à 50 kg. Le paracétamol est contre-indiqué chez l'insuffisant hépatocellulaire sévère. Le paracétamol a un mécanisme d'action central et périphérique<sup>80</sup>. Cependant, son action n'est pas complètement élucidée.

Le mécanisme connu est<sup>81</sup> :

- Une dé-acétylation du paracétamol au niveau du foie,
- Une stimulation des noyaux du raphé sérotoninergiques,
- Une activation du mécanisme de retro contrôle inhibiteur de la douleur,
- Une action centrale au niveau spinal de nature sérotoninergique.

Si l'association d'un anti-inflammatoire non stéroïdien avec du paracétamol ne permet pas d'éliminer la douleur, une association avec un antalgique de palier 2 pourra être proposée :

- Le **tramadol**<sup>82</sup> sera administré par voie orale à la posologie de 50 à 100 mg par prise toutes les 4 à 6h. La dose journalière maximale est de 400 mg. Le tramadol a une action centrale, il agit comme un agoniste pur et non sélectif des récepteurs morphiniques mu, delta et kappa. Il inhibe également la recapture neuronale de la noradrénaline et augmente la libération de la sérotonine.
- La **codéine**<sup>83</sup> sera administrée de 20 à 40 mg par prise avec la même fréquence que le paracétamol auquel il est associé, pour éviter tout surdosage. La dose totale quotidienne de codéine ne doit pas dépasser 240 mg. Plusieurs associations existent entre le paracétamol et la codéine. La codéine est un antalgique opioïde à faible action centrale. Elle exerce son effet grâce à son action sur les récepteurs opioïdes  $\mu$  bien que son affinité pour ces récepteurs soit faible. Son effet analgésique est dû également à sa conversion en morphine<sup>84</sup>.

Les effets indésirables des opioïdes faibles découlent de la fixation des opioïdes sur les récepteurs  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ . Les plus fréquents sont des nausées, de la constipation, des vomissements, des vertiges et de la somnolence. Il existe un risque de tolérance au traitement, se traduisant par une diminution de la sensibilité du patient aux opioïdes, soit par une diminution du nombre des récepteurs, soit par une désactivation par phosphorylation des récepteurs. Le risque de dépendance physique et psychologique est également élevé lors de l'utilisation d'opioïdes au long cours<sup>85</sup>.

Ces effets sont d'autant plus importants que l'affinité des opioïdes est forte, comme pour les opioïdes de palier III.

Les opioïdes de palier III ne sont pas prescrits dans la spondylarthrite ankylosante et les pathologies rhumatologiques inflammatoires, car la douleur est normalement gérée avec les antalgiques de palier 2. La douleur apparaissant par crise, elle nécessite un traitement de courte durée, ce qui rend le traitement par administration de morphiniques inadapté et donc non utilisé.

### 2.1.3 Les corticoïdes en infiltration

Les corticoïdes sont des anti-inflammatoires stéroïdiens possédant des propriétés : anti-inflammatoires, anti-allergiques, immunosuppressives.

Dans la spondylarthrite ankylosante de forme axiale, la voie orale<sup>86</sup> n'est jamais utilisée à cause de la balance bénéfique/risque très faible et du peu d'études de grande envergure réalisées.

Certaines études réalisées sur de faibles échantillons ont donné des résultats, mais ceux-ci ne sont pas interprétables car l'échantillonnage était trop peu important. Il est ainsi admis que la forme administrée par voie orale n'a pas d'effet concluant pour avoir une indication dans la spondylarthrite ankylosante<sup>87</sup>. Seule la forme administrée par infiltration locale est prescrite, en particulier dans le cas des arthrites, ce qui concerne en majorité la forme périphérique de la maladie ou les formes enthésiques résistantes au traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens et antalgiques de palier I.

Les autres formes ne sont pas prescrites pour traiter la spondylarthrite ankylosante, exceptée la forme collyre, qui peut être prescrite pour traiter une uvéite due à la pathologie.

Classe	Principe actif	Nom commercial
Corticothérapie par voie locale (infiltration)	Bétaméthasone Méthylprednisolone Prednisolone Triamcinolone acétonide Triamcinolone hexacétonide	Betnesol ®, célestene®, Diprostène® Solumédrol® Hydrocortancyl® Kénacort retard® Hexatrione®

Tableau 7 : Les corticoïdes en infiltration dans la spondylarthrite ankylosante<sup>88</sup>.

Les corticoïdes ou glucocorticoïdes sont classés dans les anti-inflammatoires stéroïdiens, dérivés de la cortisone et du cortisol. Ils agissent en se fixant sur les récepteurs spécifiques aux glucocorticoïdes situés dans le cytosol des cellules. Les deux molécules vont former un complexe actif qui aura un rôle sur la stimulation des protéines anti-inflammatoires ou l'inhibition de la réponse pro-inflammatoire<sup>89,90</sup>.

Le complexe pourra passer la membrane nucléaire et se fixera sur l'ADN au niveau de la zone glucocorticoïde-responsive-éléments, ce qui aura pour effet d'activer la synthèse de protéines anti-inflammatoires de la famille des cytokines, les annexines (Interleukine 10, lipocortine...).

Mais aussi un effet indirectement anti-inflammatoire en inhibant des complexes de protéines comme Activator-protein 1 (constitué de deux protéines Fos et Jun) qui lorsqu'elles ne sont pas inhibées, favorisent la synthèse de protéines pro-inflammatoires.

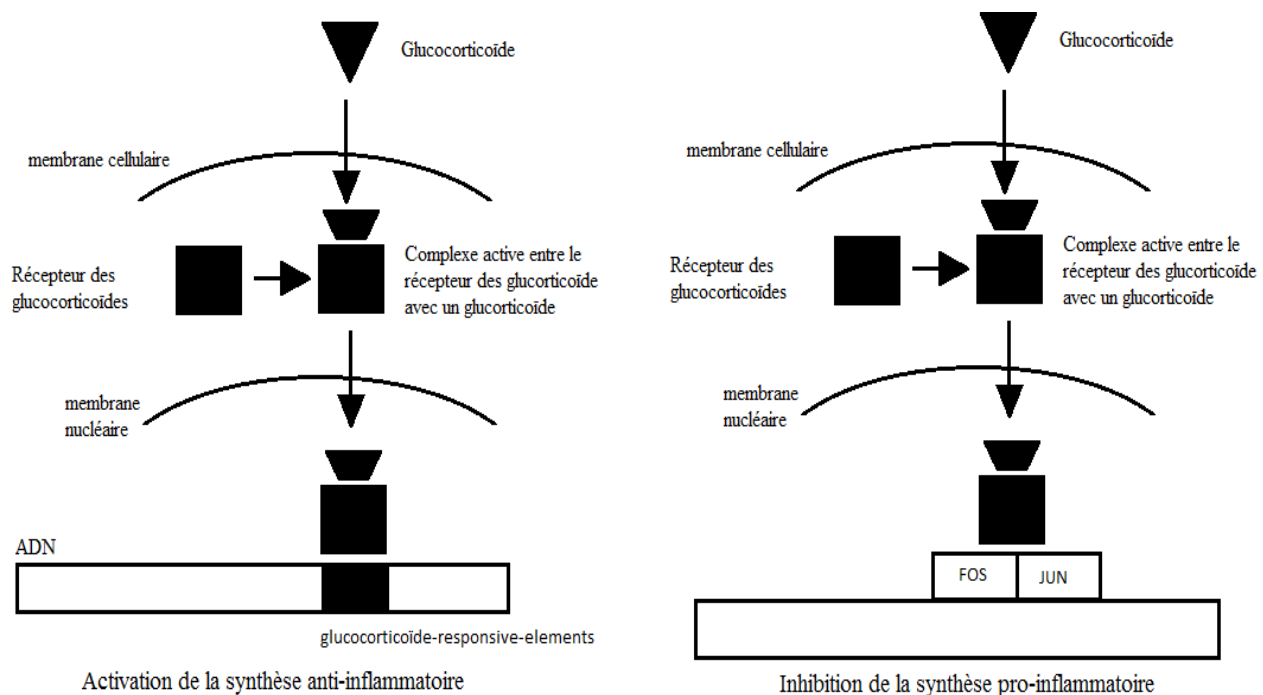


Schéma 3 : Mécanisme d'action des corticoïdes<sup>91</sup>.

La posologie d'administration par voie locale est de 0,5 à 2 ml de prednisolone à 2,5 % par injection dans la zone la plus proche de la douleur (ou dose équivalente). Il est recommandé de ne pas injecter plus de 2 ml par injection. Il ne faut pas que l'injection soit trop superficielle en raison du risque d'atrophie cutanée.

Par voie locale<sup>92</sup>, les effets indésirables des corticoïdes sont différents de ceux observés lors d'une administration au long court par voie orale. Nous pouvons donc retrouver comme effets indésirables lors d'une infiltration :

- Risque d'infection locale (selon le site d'injection) : arthrites, méningites, épидурites.
- Atrophie localisée des tissus musculaires, sous-cutanés et cutanés.
- Quelques cas de ruptures tendineuses ont été décrits de manière exceptionnelle, en particulier en co-prescription avec les fluoroquinolones.

- Arthrites aiguës à microcristaux (avec suspension microcristalline) de survenue précoce.
- Calcifications locales.
- Réactions allergiques : cutanées, urticaire localisée ou généralisée, œdème de Quincke, choc anaphylactique.
- Flush : des céphalées et des bouffées vasomotrices peuvent survenir. Elles disparaissent habituellement en un jour ou deux.
- Douleur lombaire, plus rarement douleur thoracique et/ou hypotension survenant dans les minutes qui suivent l'injection et spontanément réversible.
- Poussées tensionnelles.
- Troubles oculaires : vision floue, certaines formes de glaucome et de cataracte, chorioretinopathies.
- Troubles endocriniens : survenue de crises liées à la présence de phéochromocytome (effet classe des corticostéroïdes).
- Des cas de syndrome de lyse tumorale (de fréquence indéterminée) ont été rapportés chez les patients présentant des hémopathies malignes.
- Bradycardie après administration de doses élevées (fréquence indéterminée).

L'administration par voie injectable directement au niveau des articulations douloureuses est un moyen rapide et efficace pour agir sur l'inflammation. Ils sont une bonne alternative aux anti-inflammatoires non stéroïdiens en cas de contre-indication, d'allergie ou d'intolérance gastrique par le patient.

Du fait de leurs effets immunosuppresseurs, leur administration doit être réalisée dans des conditions d'asepsie stricte. Ils sont toujours administrés à faible posologie à cause des effets indésirables qu'ils peuvent entraîner, en particulier cutanés (atrophie cutanée, télangiectasies (dilatation des petits vaisseaux sanguins) purpura et fragilisation dermique, dépigmentation localisée). Il est donc important de se limiter à la quantité minimale efficace<sup>93</sup>.

## **2.2 Les traitements de fond actuels**

Les traitements de fond englobent tous les médicaments qui vont agir sur la cause de l'inflammation articulaire, contrairement aux traitements symptomatiques vus précédemment qui agissent uniquement sur les symptômes.

Ces médicaments de fond ont un **délai d'action plus long** avant d'agir sur la cause, et nécessitent donc un certain temps, de l'ordre du trimestre, pour pouvoir juger de leur efficacité. Ils se distinguent aussi des médicaments symptomatiques par une **rémanence plus longue**.

Ces différences s'expliquent par le fait que les traitements de fond agissent sur les éléments initiant le mécanisme de l'inflammation contrairement aux traitements symptomatiques qui agissent sur l'inflammation en général.

Actuellement, deux catégories de traitement de fond existent :

- Les traitements de fond chimiques comprenant le méthotrexate et la sulfasalazine,
- Les traitements de fond biologiques comprenant les anti-facteurs de nécrose tumorale alpha et l'anti-interleukine-17a.

Il est important de préciser que les traitements de fond chimiques ne sont prescrits que dans la forme périphérique de la spondylarthrite ankylosante son action sur les formes axiales semble plus modeste voire inexistante. En effet, le méthotrexate et la sulfasalazine n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché pour cette pathologie<sup>94</sup>.

Le traitement de fond est choisi en cas d'échec des traitements symptomatiques, c'est-à-dire en cas d'absence de résultat ou de résultat insuffisant par les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les corticoïdes locaux, ce qui malheureusement survient lors de l'évolution de la maladie<sup>95</sup>.

La mise en place d'un traitement de fond et sa surveillance, en lien avec l'évolution de la maladie et de ses effets indésirables possibles et nombreux, nécessitent une communication importante entre les professionnels de santé et le rhumatologue. Pour apprécier l'efficacité de ces molécules, il faudra attendre 6 à 12 semaines de traitement, en prenant en compte l'effet de rémanence.

## 2.2.1 Les traitements de fond chimique

### 2.2.1.1. Le méthotrexate

#### a) Généralités

Le méthotrexate est un médicament du groupe des immunosuppresseurs de la classe des antimétaboliques. C'est un antagoniste de l'acide folique qui inhibe la réduction de l'acide folique et la prolifération des cellules tissulaires. La cible visée en rhumatologie concerne les lymphocytes et toutes les autres cellules qui prolifèrent et entretiennent l'inflammation.

Indiqué à des doses plus faibles que celles utilisées en cancérologie, il a une action sur les rhumatismes inflammatoires chroniques. Il est fortement prescrit dans la polyarthrite rhumatoïde et pour le rhumatisme psoriasique. Le méthotrexate n'a pas d'autorisation de mise sur le marché pour la spondylarthrite ankylosante.

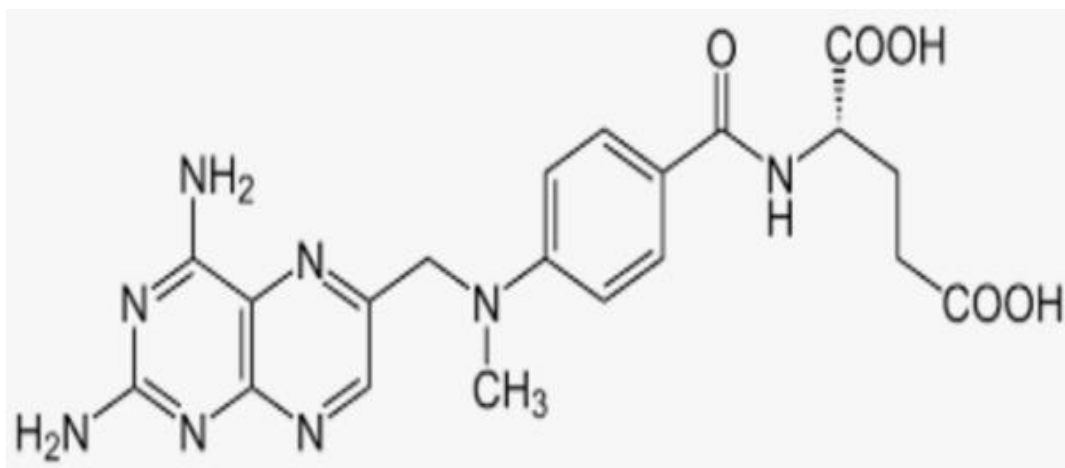


Schéma 4 : Formule chimique du méthotrexate<sup>96</sup>.

#### b) Mécanisme d'action<sup>97</sup>

Le méthotrexate (acide 4-amino-10-méthylfolique) inhibe la dihydrofolate réductase, enzyme nécessaire à la transformation de l'acide folique en acide tétrahydrofolique, nécessaire à la synthèse des bases pyrimidiques et puriques, ce qui inhibe la synthèse et la réparation de l'ADN ainsi que la réplification des cellules lors de la phase S du cycle cellulaire. Les tissus avec une prolifération active sont les plus touchés, c'est pourquoi le méthotrexate aurait une action antiproliférative, anti-inflammatoire et immunomodulatrice, en agissant sur les lymphocytes T et les polynucléaires neutrophiles.

### c) Posologie<sup>98</sup>

En rhumatologie, seules les doses faibles sont utilisées le plus souvent par voie orale, même si les autres voies sont possibles (sous cutanée et intramusculaire), ces doses sont de l'ordre de 7,5 mg à 15 mg en une prise par semaine, à jour fixe ou fractionné pour les plus forts dosages, sans excéder une dose hebdomadaire de 20 mg. Toutes ces posologies ont été validées dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et sont utilisées ici hors autorisation de mise sur le marché.

Une supplémentation en acide folique, à une dose  $\geq 5$  mg/semaine, est recommandée lors d'un traitement par méthotrexate (même à faible dose)<sup>99</sup>.

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis, une supplémentation en acide folique ou en acide folinique pourrait réduire la toxicité du méthotrexate tels que les symptômes gastro-intestinaux, une stomatite, une alopécie, et une augmentation des enzymes hépatiques.

Quel que soit le schéma d'administration de l'acide folique choisi, l'acide folique ne doit pas être pris le jour de l'administration hebdomadaire de méthotrexate.

Avant la supplémentation en acide folique, il est recommandé de contrôler les taux en vitamine B12, en particulier chez les adultes âgés de plus de 50 ans, puisque l'administration d'acide folique peut masquer une déficience en vitamine B12.

### d) Effets indésirables

Le méthotrexate étant un produit cytotoxique, la plupart de ses effets indésirables touchent les tissus à réplication élevée. Lors de l'initiation de ce traitement, des analyses seront prescrites aux patients pour pouvoir surveiller et prévenir les effets indésirables les plus fréquents ou les plus dangereux pendant le traitement, afin d'éviter toute aggravation de l'état de santé du patient.

Une surveillance biologique rigoureuse et régulière est donc importante : une analyse sanguine sera réalisée tous les 15 jours en début de traitement pendant 3 mois puis tous les mois.

La fréquence et la sévérité des effets indésirables dépendent de la dose, de la fréquence d'administration, du mode d'administration et de la durée d'exposition.

Les effets indésirables connus actuellement sont<sup>100</sup> :

- **La toxicité hématologique**, touchant les lignées cellulaires de la moëlle osseuse peut aller d'une cytopénie à une pancytopenie, d'apparition précoce lors des 6 premières semaines d'initialisation du traitement ou provoquée par un surdosage.

Une surveillance hématologique (numération de la formule sanguine et plaquettes) est donc nécessaire.



- **La toxicité hépatique.** Le méthotrexate est hépatotoxique. Cette toxicité se traduit par un risque de fibrose à long terme ou de cirrhose et se définit par une augmentation des transaminases visible sur le bilan sanguin. Des bilans de contrôles biologiques réguliers permettent de prévenir le risque de fibrose. De plus, il est recommandé de ne pas associer d'autres médicaments hépatotoxiques.

- **La toxicité rénale,** qui se manifeste par une augmentation de la créatinine sérique pouvant évoluer jusqu'à une insuffisance rénale irréversible. Cette fonction doit être surveillée avant, pendant et après le traitement par le méthotrexate. Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, l'administration concomitante d'anti-inflammatoire non stéroïdien est déconseillée. La déshydratation peut également augmenter la toxicité du méthotrexate.

- **La toxicité digestive,** due à l'effet cytotoxique sur les cellules du tube digestif, entraîne généralement des stomatites ulcéreuses, des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et des diarrhées. L'apparition de diarrhées et de stomatites ulcéreuses, effets toxiques fréquents, impose une interruption du traitement par méthotrexate.

- **La toxicité pulmonaire.** Un risque de pneumopathie interstitielle aiguë ou chronique accompagnée d'une éosinophilie sanguine et des décès ont été apportés. Cette pneumopathie immuno-allergique d'apparition aiguë et précoce impose un arrêt immédiat du traitement. Une atteinte tardive peut également être observée, entraînant une fibrose pulmonaire. En cas de suspicion d'une pathologie pulmonaire induite par le méthotrexate, une corticothérapie doit être instaurée et le méthotrexate ne doit pas être réintroduit.

- **Une toxicité cutanéomuqueuse** plus rare, dose-dépendante, qui se traduit par des pertes de cheveux, des atteintes cutanées mais aussi par des érythrodermies évoluant en une ulcération. Un risque de photosensibilité est également retrouvé lors d'un traitement par méthotrexate.

- **Des toxicités diverses** comme des aménorrhées ou de l'impuissance sont possibles.

Il a été démontré que la prise d'acide folique lors d'un traitement à base de méthotrexate améliore grandement la qualité de vie du patient comparé à l'absence de prise de complémentation en acide folique<sup>101</sup>.

L'acide folique aurait pour action de diminuer la toxicité digestive du méthotrexate notamment en diminuant les douleurs abdominales et les nausées. Il aurait aussi un effet hépato-protecteur et diminuerait aussi les troubles cutanés en particulier les ulcères buccaux.

L'amélioration de ces effets secondaires permettrait une meilleure observance du traitement par les patients sans que l'efficacité du méthotrexate ne soit perturbée par la prise de l'acide folique.

L'agence national de sécurité du médicament et des produits de santé rappelle aux différents professionnels de santé l'importance de bien éduquer leur patient lors de la prise de leur traitement pour éviter les erreurs de posologie et d'administration du méthotrexate par voie orale. Certains patients prenaient le traitement de façon quotidienne au lieu d'une prise hebdomadaire ; ce qui conduit à des effets indésirables graves allant jusqu'à des évolutions parfois fatales.

Dans le cadre de la prise en charge du traitement des maladies auto-immunes, le prescripteur doit préciser le jour de prise sur l'ordonnance. Il doit également s'assurer que les patients comprennent que le méthotrexate doit être pris une seule fois par semaine. De plus, les patients doivent être informés de l'importance du respect de la prise hebdomadaire pour éviter les erreurs de prises potentiellement mortelles.

Ces erreurs surviennent généralement au domicile ou dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes.

Dans ce contexte, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé recommande<sup>102</sup> :

**« Aux médecins :**

- De mentionner systématiquement sur l'ordonnance et de manière bien visible le jour de la semaine où le médicament doit être pris. Ce dernier doit être déterminé avec le patient afin d'éviter toute confusion.
- De porter une attention particulière aux patients âgés et/ou présentant des troubles cognitifs du fait du risque plus important de confusion.

**Aux pharmaciens d'officine :**

- De s'assurer que le patient comprend les modalités de prise du méthotrexate et notamment sa fréquence.
- D'indiquer sur le feuillet destiné au patient et sur la boîte le jour de prise et lui remettre le feuillet à chaque délivrance.

**Aux pharmaciens d'établissements de santé :**

- De diffuser aux services de soins, à chaque dispensation de méthotrexate, le feuillet destiné aux établissements de santé.

**Aux directeurs d'EHPAD :**

- De diffuser le feuillet aux personnels prenant en charge les personnes âgées sous méthotrexate.

**Aux personnels soignants :**

- D'être vigilants lors de toute administration de méthotrexate par voie orale et de tracer le jour d'administration du méthotrexate.
- De conserver avec le traitement du patient le feuillet mis à disposition lors de la dispensation de ce dernier.

**Aux patients :**

- Le méthotrexate doit être pris une seule fois par semaine.
- De choisir avec son médecin le jour de prise hebdomadaire, respecter cette prescription et demander à son pharmacien de l'indiquer sur la boîte du médicament et sur le feuillet patient.
- En cas de doute, il est indispensable de se rapprocher de son médecin ou de son pharmacien.
- De contacter immédiatement son médecin ou un service médical d'urgence en cas de prise trop importante de méthotrexate. Un surdosage peut se traduire par un ou plusieurs symptômes : ecchymoses (bleus) ou saignements inexpliqués, fatigue inhabituelle, fièvre, plaies ou inflammation de la bouche, nausées, vomissements, diarrhées sévères, selles foncées ou sang dans les selles. »

**e) Contre-indications**

Les principales contre-indications sont<sup>103</sup> :

- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Dyscrasies sanguines préexistante (hypoplasie médullaire, leucopénie, thrombopénie, anémie sévère).
- Alcoolisme.
- Infections aiguës ou chroniques sévères et syndrome d'immunodéficience.
- Stomatite, ulcères de la cavité buccale, maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive diagnostiquée.
- Grossesse et allaitement : Une contraception efficace doit être mise en place durant la durée du traitement et trois mois après l'arrêt de celui-ci.

De plus, il existe de nombreuses interactions médicamenteuses avec<sup>104</sup> :

-Les médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques comme : les salicylés, les sulfamides, la phénytoïne, les barbituriques...

-Les antibiotiques oraux : tétracyclines, chloramphénicol, les antibiotiques non absorbables à large spectre en diminuant l'absorption intestinale du méthotrexate.

-La co-administration d'autres médicaments néphrotoxiques.

-Les antibiotiques tels que les pénicillines, les glycopeptides, les sulfamides, la ciprofloxacine et la céfalotine peuvent, chez certains patients, diminuer la clairance rénale du méthotrexate.

-Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ne doivent pas être associés au méthotrexate à forte dose en raison d'un risque d'augmentation de la concentration sanguine de méthotrexate et de la toxicité gastro-intestinale.

-Les médicaments induisant un déficit en acide folique (sulfamides, triméthoprim-sulfaméthoxazole).

-L'administration d'autres médicaments hématotoxiques.

-Les vaccins vivants atténués. Le calendrier vaccinal doit donc être vérifié avant le début du traitement par méthotrexate.

#### f) Intérêts du méthotrexate dans la spondylarthrite ankylosante

Une étude a été réalisée par Chen *et al.* en 2003<sup>105</sup>, actualisée en 2006 puis mise à jour en 2013. Elle a pour but de regrouper les données scientifiques publiées et de réaliser une conclusion permettant de valider ou d'invalider l'intérêt du méthotrexate dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante de façon rétrospective.

Les chercheurs se sont basés sur différentes études dans le monde.

Les essais sélectionnés pour leur étude devaient répondre aux critères suivants : « Essais contrôlés randomisés et essais contrôlés quasi-randomisés (essais qRCT) examinant les avantages et les inconvénients du méthotrexate par rapport au placebo, à d'autres médicaments ou à l'absence de médicament pour le traitement de la spondylarthrite ankylosante ».

Leur travail a permis de classifier et de récolter les données qui sont basées sur trois essais contrôlés randomisés comprenant un total de 116 participants :

La première étude, réalisée sur une durée d'un an a permis d'évaluer l'efficacité du méthotrexate en association au naproxène, en comparaison au naproxène seul.

Les deux autres études, réalisées sur une durée de deux ans ont permis d'évaluer différentes doses thérapeutiques du méthotrexate en comparaison à un placebo.

Les chercheurs<sup>106</sup> ont tenu compte dans leurs résultats de la réponse de la fonction physique, de la douleur, de la mobilité de la colonne vertébrale, de la douleur des articulations / articulations périphériques, de l'enflure et de la sensibilité, des modifications des radiographies de la colonne vertébrale et de l'évaluation globale du patient et du médecin ; avec un seul essai à faible risque de biais.

« Au cours de ces trois essais,

- Les chercheurs n'ont pas identifié de différences statistiquement significatives en faveur du traitement au méthotrexate par rapport à l'absence de traitement au méthotrexate, à une exception près.

- le taux de réponse dans un essai a montré un bénéfice absolu statistiquement significatif de 36% dans le groupe méthotrexate par rapport au groupe placebo. Ce taux de réponse repose sur un indice composite comprenant des évaluations, de l'activité de la spondylarthrite ankylosante de Bath, de l'indice fonctionnel de la spondylarthrite ankylosante de Bath, du questionnaire d'évaluation de la santé des spondylarthropathies ainsi que l'évaluation globale des médecins et des patients.

- Les chercheurs n'ont pas identifié de résultat montrant une différence statistiquement significative entre les groupes traités avec le méthotrexate associé et avec le méthotrexate seul lorsque les résultats des critères de jugement ont été comparés.

- de plus, aucun effet secondaire grave n'a été rapporté dans les essais inclus. »

Les auteurs de l'étude ont conclu que l'efficacité du méthotrexate n'est pas justifiée, il faudrait des essais contrôlés randomisés sur de plus grands échantillons pour pouvoir soutenir les avantages du méthotrexate dans la spondylarthrite ankylosante.

Les résultats ne sont pas suffisants pour démontrer l'intérêt ou l'absence d'intérêt du méthotrexate dans la spondylarthrite ankylosante.

Actuellement, la spondylarthrite ankylosante n'est pas une des indications précisées dans l'autorisation de mise sur le marché du méthotrexate. Mais, le méthotrexate peut être prescrit hors autorisation de mise sur le marché après échec des traitements symptomatiques dans les formes périphériques de la spondylarthrite ankylosante<sup>107</sup>.

### 2.2.1.2. La sulfasalazine

#### a) Généralités

La sulfasalazine est une prodrogue appartenant à la famille des anti-inflammatoires intestinaux. Il s'agit d'une combinaison d'un salicylate et d'un antibiotique de type sulfamidé.

Elle fut découverte par le médecin suédois Nanna Svartz pour soigner la polyarthrite rhumatoïde en agissant sur l'inflammation et sur la réduction du rhumatisme qui était hypothétiquement d'origine bactérienne<sup>108</sup>.

Il est prescrit dans le traitement d'attaque des poussées et dans la prévention des rechutes des rectocolites hémorragiques mais également dans certaines formes de la maladie de Crohn lors de sa localisation colique et dans la polyarthrite rhumatoïde. Dans la spondylarthrite ankylosante, la sulfasalazine est utilisée dans les formes périphériques, son efficacité ne semble pas être démontrée pour les formes axiales, pour lesquelles elle ne possède pas d'autorisation sur le marché<sup>109</sup>.

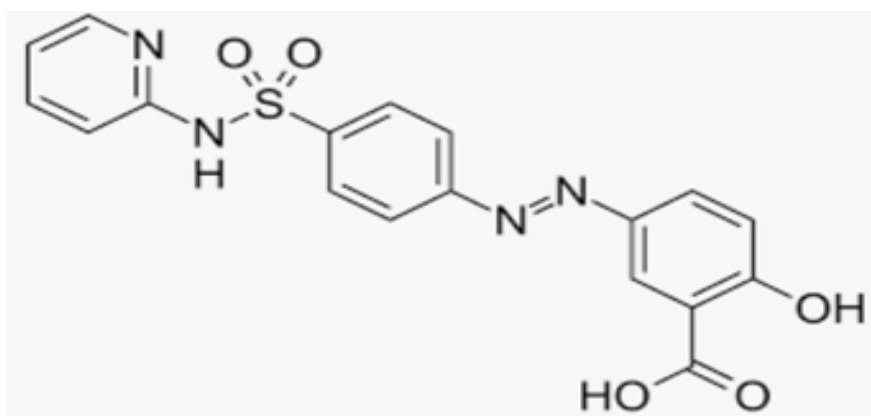


Schéma 5 : Structure chimique de la sulfasalazine<sup>110</sup>.

#### b) Mécanisme d'action<sup>111</sup>

La sulfasalazine est une prodrogue constituée d'un aminosalicylé le 5-ASA et de la sulfapyridine, un sulfamide.

Lorsque la prodrogue est clivée par les bactéries intestinales, une partie du 5-ASA est absorbée par l'épithélium intestinal terminal puis sera acétylée en *N*-acétyl-5ASA. Après l'acétylisation, elle est immédiatement sécrétée dans la lumière colique. Elle pourra avoir alors une action anti-inflammatoire locale et sera utilisée pour les maladies inflammatoires chroniques des intestins.

La partie sulfamide aurait une action bénéfique antibactérienne. Mais, elle serait aussi à l'origine des effets indésirables de la sulfasalazine.

Dans la spondylarthrite ankylosante, la sulfasalazine est utilisée hors autorisation de mise sur le marché.

### c) Posologie<sup>112</sup>

En rhumatologie, la sulfasalazine est prescrite à une posologie de 2 g par jour en général. La posologie visée doit être atteinte par une administration progressive de l'ordre d'un comprimé dosé à 500 mg par palier hebdomadaire. La posologie maximale sera donc atteinte au bout de 4 à 6 semaines. Elle se présente sous forme de comprimés de 500 mg qui peuvent être pris en 2 à 3 prises quotidiennes. S'il n'y a pas de constatation d'effet bénéfique passé un délai de 6 semaines à 6 mois, (le temps nécessaire pour que le traitement soit efficace), il est alors inutile de continuer et il faudra envisager un nouveau traitement.

### d) Effets indésirables

Les principaux effets indésirables sont les suivants<sup>113</sup> :

- Les affections gastro-intestinales (dyspepsies, nausées, douleurs abdominales, diarrhées, vomissements...) sont très fréquentes.
- Les affections de la peau et du tissu sous-cutané (purpura, prurit...).
- Les affections du rein et des voies urinaires (protéinurie).
- Les affections respiratoires (toux, dyspnée).
- Les affections du système nerveux (étourdissements, céphalées...).
- De plus, la sulfasalazine inhibe l'absorption de l'acide folique et son métabolite ce qui peut se traduire par des troubles hématologiques : anémie, macrocytose, pancytopenie...
- Une atteinte réversible avec oligo-asthénospermie chez l'homme.

Lors de l'instauration de ce traitement, les analyses biologiques suivantes sont prescrites aux patients pour surveiller et prévenir les effets indésirables les plus fréquents ou les plus dangereux :

- Un contrôle des enzymes hépatiques et de la fonction rénale (créatinémie et protidémie) est réalisé régulièrement.
- Une numération de la formule sanguine avec numération des plaquettes sera faite avant toute nouvelle prise de sulfasalazine ou reprise de traitement.

Les examens seront prescrits à l'instauration du traitement puis toutes les deux semaines au cours des trois premiers mois de traitement. Lors du second trimestre de traitement, ce contrôle devra être effectué mensuellement, puis tous les 3 mois ou lors de l'apparition de signes cliniques.

Il faut faire attention à ne jamais l'administrer chez un patient allergique aux sulfamidés et à le surveiller étroitement lors d'une instauration chez des personnes allergiques ou asthmatiques<sup>114</sup>.

#### e) Contre-indications<sup>115</sup>

La sulfasalazine est contre-indiquée en cas :

- Allergie aux sulfamidés et aux salicylés,
- Déficit de l'enzyme G6PD (risque d'hémolyse),
- Porphyrie (maladie héréditaire),
- Chez les prématurés et les nouveau-nés, du fait de l'immaturation de leurs systèmes enzymatiques.

Le pharmacien devra être particulièrement vigilant sur le risque d'apparition d'infections graves (septicémies et pneumonies) associées à une myélo-suppression lors de la prise chronique de sulfasalazine. Le traitement devra être suspendu si le patient développe une telle infection.

Actuellement, la spondylarthrite ankylosante n'est pas une des indications précisées dans l'autorisation de mise sur le marché de la sulfasalazine. Mais la sulfasalazine est souvent prescrite après échec des traitements symptomatiques des formes périphériques de la spondylarthrite ankylosante.

#### 2.2.1.3. Les inhibiteurs des Janus kinases (JAK) : l'upadacitinib<sup>140</sup> Rinvoq®

L'upadacitinib, actuellement commercialisé dans le traitement des patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante active et qui n'ont pas répondu de manière adéquate au traitement conventionnel. L'upadacitinib est un inhibiteur puissant et sélectif de la famille des Janus kinases (enzymes intracellulaires qui transmettent les signaux des cytokines). L'inhibition des Janus kinase1 et Janus kinase1/3 spécifiquement va atténuer la signalisation des interleukine-2, interleukine-4, interleukine-6, interleukine-7, interleukine-9, interleukine-15 et interleukine-21 et des interférons de type 1 et de type 2 entraînant une modulation des réponses immunitaires et inflammatoires.

#### a) Posologie

La dose recommandée de l'upadacitinib est de 15 mg administrée 1 fois par jour.

#### b) Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont les infections graves (pneumopathie, grippe, zona) ; des affections hématologiques et des affections du système lymphatique sont également référencées avec une possible anémie, leucopénie, lymphopénie...



### **2.2.2-Traitements de fond biologiques**

Avant la mise sur le marché dans les années 2000 de l'arsenal thérapeutique utilisé aujourd'hui, le traitement de fond de la spondylarthrite ankylosante était faible et agissait uniquement sur les formes périphériques de la maladie.

La découverte des anti-facteurs de nécrose tumorale a permis de révolutionner la prise en charge de cette pathologie. Ce sont actuellement les seules molécules efficaces et ayant une autorisation de mise sur le marché et remboursées dans le cadre de la spondylarthrite ankylosante<sup>116</sup>. Ces biomédicaments sont des anticorps monoclonaux bloquant l'action d'une substance produite par les cellules de l'immunité : le TNF pour « Tumor Necrosis Factor ». Il a été démontré que le facteur de nécrose tumorale jouerait un rôle majeur dans la progression de la spondylarthrite.

#### **2.2.2.1 Les agents anti-facteurs de nécrose tumorale**

Pour comprendre l'action des facteurs de nécrose antitumorale, il est essentiel de rappeler le mécanisme d'action de l'inflammation chronique. Une stimulation excessive (protéines pro-inflammatoires) ou une régression des facteurs inhibant la réaction inflammatoire chronique (protéines anti-inflammatoires) par le système immunitaire empêche le retour de l'organisme à la normale.

Les facteurs de nécrose tumorale sont produits par les leucocytes, l'endothélium et d'autres tissus à la suite d'une réaction immunitaire ou lors de la présence de cellules tumorales. Ils servent de médiateurs et appartiennent à la famille des cytokines dont la fonction s'exprime lors de l'activation du système immunitaire.

Dans les maladies rhumatoïdes, la réponse est déséquilibrée et il y a des taux anormalement élevés des facteurs de nécrose tumorale et de l'interleukine-1, ce qui conduit à cet état d'inflammation chronique.

Normaliser la quantité de ces cytokines à des concentrations moins élevées permettrait de réguler leur activité inflammatoire.

La libération des facteurs de nécrose tumorale a un effet systémique<sup>117</sup> :

- Un effet pro-inflammatoire direct et indirect par libération des cytokines interleukine-1 et l'interleukine-6.
- Un effet antitumoral et anti-infectieux par stimulation de l'activité immunitaire.
- Un effet pro-coagulant indirect.
- Des effets complexes sur la production de radicaux libres.

- Des effets sur le métabolisme avec hyperglycémie ; augmentation des acides gras libres et des triglycérides qui correspondent à un catabolisme intense.

- Une augmentation des protéines de l'inflammation synthétisée par le foie (la protéine C réactive).

Les anti-facteurs de nécrose tumorale<sup>118</sup> ont été synthétisés pour lutter notamment dans les formes précoces et les formes évoluées la spondylarthrite. Ils sont produits par biotechnologie.

Grâce aux découvertes en immunologie dans les rhumatismes inflammatoires et aux avancées de la biologie moléculaire, les scientifiques ont pu développer des thérapies sélectives, qui ciblent les cytokines et inhibent uniquement leur fonctionnement sans altérer les autres molécules de l'organisme.

C'est une nouvelle classe thérapeutique qui a pour but d'inhiber l'action des facteurs de nécrose tumorale afin d'empêcher le processus et l'amplification de la réaction inflammatoire au cours des poussées rhumatismales.

Ce sont des anticorps monoclonaux complètement ou partiellement humanisés mais aussi des protéines chimériques se comportant comme des récepteurs solubles des facteurs de nécrose tumorale.

Ces biomédicaments vont pouvoir diminuer la concentration sérique libre des facteurs de nécrose tumorale, permettant ainsi d'inhiber l'inflammation et donc l'évolution de la pathologie. Ils sont aussi utilisés dans les formes sévères en cas d'échec de tous les traitements précédemment développés, avec des résultats cliniques observables en quelques semaines.

Ils sont administrés par perfusion intraveineuse ou en injection sous cutanée seuls ou en association à d'autres médicaments pendant des mois voire des années.

La réponse des patients est généralement bonne mais les effets secondaires propres au traitement peuvent induire un arrêt de celui-ci. Car ce traitement peut entraîner une augmentation des risques infectieux en inhibant la mécanique immunitaire de l'inflammation par le même principe qu'il inhibe le facteur de nécrose tumorale.

#### a) Présentation des anti-facteurs de nécrose tumorale

Actuellement, en France, cinq anti-facteurs de nécrose tumorale sont commercialisés dans le cadre de la spondylarthrite ankylosante<sup>119</sup> :

- **Adalimumab** (-mumab) Humira® : Anticorps monoclonal humain recombinant (humanisé à 100%) qui se lie sur le facteur de nécrose tumorale alpha en empêchant ce dernier de se fixer à son récepteur transmembranaire, mis sur le marché en septembre 2003.

- **Golimumab** (-mumab) Simponi® : Anticorps monoclonal humain recombinant. Il forme des complexes stables à forte affinité avec le facteur de nécrose tumorale alpha, ce qui empêche la liaison du facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  à ses récepteurs, mis sur le marché en octobre 2009.
- **Certolizumab** (-zumab) Cimzia® : C'est un fragment Fab d'anticorps humanisé recombinant, couplé à des chaînes de polyéthylène glycol (PEG), mis sur le marché en octobre 2009.
- **Etanercept** (anticorps monoclonal de fusion -cept) Enbrel® : C'est une protéine de fusion composée du domaine extra-cellulaire du récepteur TNFR2 et la portion Fc d'une immunoglobuline, mis sur le marché en février 2000.
- **Infliximab** (-ximab) Remsima® : Anticorps monoclonal chimérique qui se lie au facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  mais pas au facteur de nécrose tumorale  $\beta$ , mis sur le marché en juillet 1999.

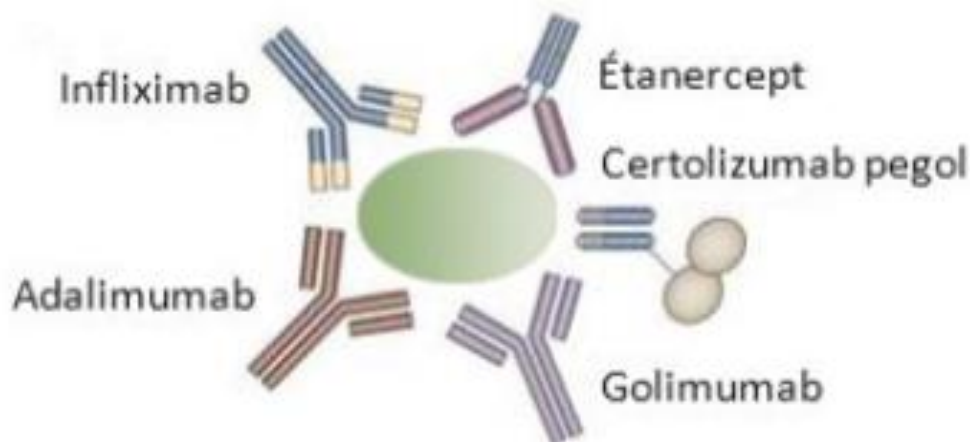


Schéma 6 : représentation des 5 Anti-TNF $\alpha$ <sup>120</sup>.

Les anticorps monoclonaux agissent tous de la même façon en neutralisant les deux formes du facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  en se fixant dessus et en l'empêchant de se lier à son récepteur. Tandis que l'étanercept va mimer le rôle du récepteur pour se lier au facteur de nécrose tumorale  $\alpha$ . Ils sont administrés soit par voie sous-cutanée, soit par voie intraveineuse<sup>121</sup>.

b) Structure des anticorps monoclonaux<sup>122</sup>

Le premier anticorps commercialisé fut l'influximab. Le paratope servant à reconnaître la cible sur laquelle il doit se fixer est d'origine murin tandis que le reste est d'origine humaine.

Ce qui lui donne le suffixe -ximab.

La partie d'origine murin augmente le risque d'immunisation de l'individu vis-à-vis du traitement.

Ce risque diminue quand les anticorps sont le plus humanisés, même si le risque nul n'existe pas. Le certolizumab est un anticorps monoclonal avec une partie du fragment constant remplacé par un polyéthylène glycol, ce qui a pour but de prolonger sa demi-vie par rapport à une absence de fragment constant. Il est humanisé à 90 % et son suffixe est donc en -zumab. Tandis que l'adalimumab et le golimumab sont totalement humanisés à 100%, leur suffixe est donc -umab.

En cas d'immunisation du patient contre l'un des paratopes de ces 5 anti-facteurs de nécrose tumorale  $\alpha$ , cela n'entraîne pas un risque d'immunisation vis-à-vis de la famille des anti-facteurs de nécrose tumorale alpha.

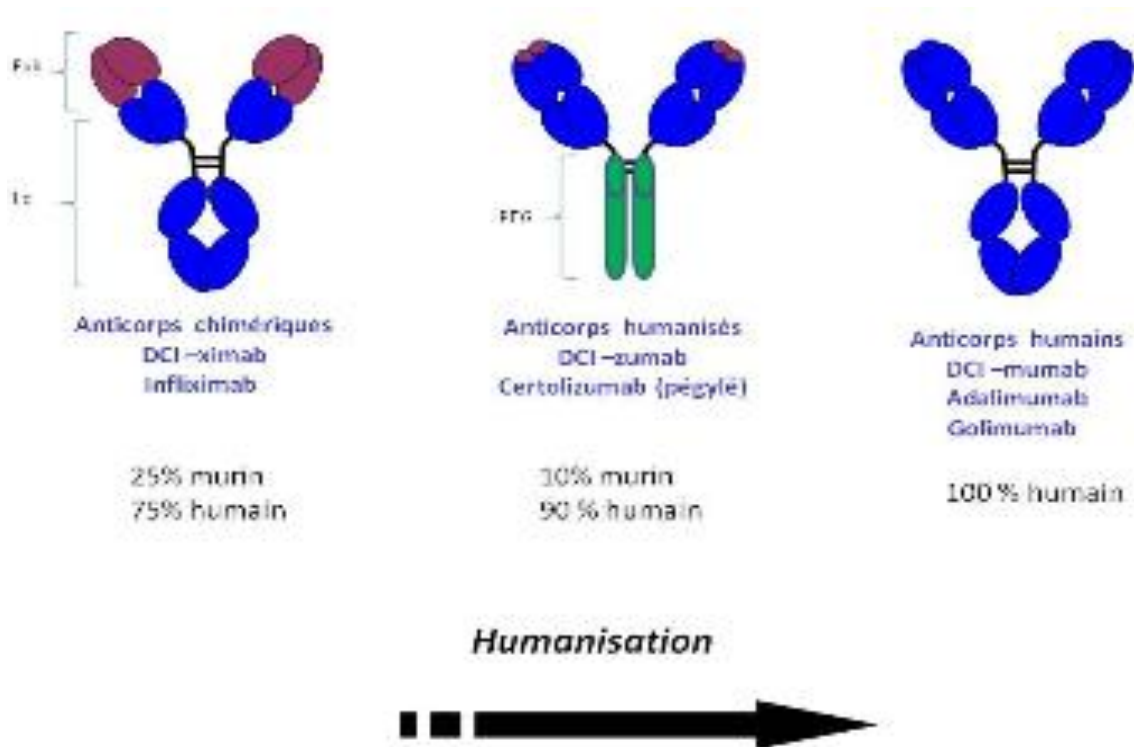


Schéma 7 : l'aspect des différents anticorps monoclonaux anti-facteurs de nécrose tumorale<sup>123</sup>.

Les anti-facteurs de nécrose tumorale sous forme d'anticorps se lient grâce aux fragments Fab de façon spécifique aux différentes formes actives du facteur de nécrose tumorale  $\alpha$ .

Comme les anticorps ont deux sites de liaison, chaque anti-facteur de nécrose tumorale peut neutraliser deux molécules de facteurs de nécrose tumorale  $\alpha$ .

De plus, une activité cytotoxique des anti-facteurs de nécrose tumorale  $\alpha$  par des mécanismes d'origine immunitaire spécifiques qui se mettent en place contre les cellules productrices de facteurs de nécrose tumorale  $\alpha$  a été mise en évidence.

L'étanercept<sup>124</sup> est une protéine de fusion entre l'ectodomaine du récepteur facteur de nécrose tumorale récepteur II et le fragment constant d'un anticorps, il agit uniquement sur les facteurs de nécrose tumorale  $\alpha$ , comme le certolizumab, il a une action uniquement d'antagoniste.

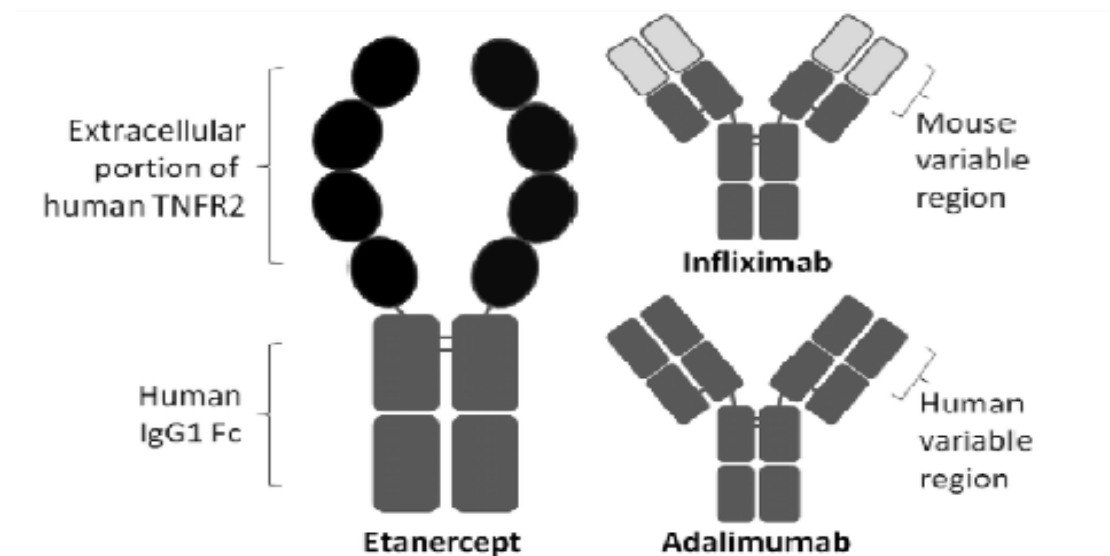


Schéma 8 : structure de l'étanercept par rapport aux anti-facteurs de nécrose tumorale  $\alpha$  monoclonaux<sup>125</sup>.

### c) Posologie<sup>126</sup>

Les biomédicaments nécessitent une prescription initiale hospitalière par un médecin spécialiste (dermatologie, gastro-entérologue, rhumatologue...). La durée maximale de prescription est de 1 an. Les anti-facteurs de nécrose tumorale sont tous administrés par injection, soit intraveineuse (uniquement en hôpital de jour), soit en voie sous cutanée en milieu hospitalier ou en ambulatoire par un infirmier ou par le patient lui-même. Ils devront être initiés sous le contrôle de médecins qualifiés expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la spondylarthrite ankylosante afin de détecter toute complication liée aux injections.

**L'infliximab** en solution pour perfusion est administré en perfusion intraveineuse à la posologie de 5 mg/kg, suivi par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion. Si un patient ne répond pas à la semaine 6, aucun traitement supplémentaire par l'infliximab ne doit être administré. Après une formation adéquate à la technique de l'injection sous-cutanée, l'infliximab en stylo prérempli pourra être utilisé directement par le patient en traitement d'entretien 4 semaines après la dernière administration de deux perfusions IV d'infliximab 5mg/kg administrés à 2 semaines d'intervalle. La posologie d'entretien recommandée est de 120 mg une fois toutes les 2 semaines.

**L'adalimumab**, en seringue préremplie ou en stylo, est administré par voie sous cutanée à la posologie de 40 mg en dose unique toutes les deux semaines. La réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. Au-delà de ce délai, la poursuite du traitement devra être reconsidéré chez un patient n'ayant pas eu de réponse clinique.

**Le golimumab**, en seringue préremplie ou en stylo, est administré par voie sous cutanée à la posologie de 50 mg une fois par mois et à la même date chaque mois. La réponse clinique est habituellement obtenue en 12 à 14 semaines de traitement. Au-delà de ce délai, la poursuite du traitement devra être reconsidéré chez un patient n'ayant pas eu de réponse clinique.

**Le certolizumab**, en seringue préremplie ou en stylo, est administré par voie sous cutanée à une dose de charge initiale de 400 mg (2 injections sous cutanées de 200 mg chacune) aux semaines 0, 2 et 4.

Puis la dose d'entretien recommandée est de 200 mg toutes les deux semaines ou 400 mg toutes les quatre semaines. La réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. Au-delà de ce délai, la poursuite du traitement devra être reconsidéré chez un patient n'ayant pas eu de réponse clinique.

**L'étanercept**, en seringue préremplie ou en stylo, est administré par voie sous cutanée en deux doses de 25 mg par semaine ou bien en une dose de 50 mg par semaine. La réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. Au-delà de ce délai, la poursuite du traitement devra être reconsidéré chez un patient n'ayant pas eu de réponse clinique.

#### d) Bilan pré-thérapeutique<sup>127</sup>

Le bilan pré-thérapeutique devra comporter :

- **Un interrogatoire à la recherche de :**
  - Antécédent d'infections sévères, chroniques et/ou récidivantes (Bactériennes, virales).
  - Antécédent ou contact avec un cas de tuberculose.
  - Antécédent de cancer solide, hémopathie, lymphome.
  - Antécédent d'affection prénéoplasique (polypose, broncho-pneumopathie chronique obstructive, œsophagite, dysplasie du col).
  - Antécédent de sclérose en plaques, de névrite optique ou de neuropathie démyélinisante.
  - Antécédent d'affection auto-immune systémique (lupus, hépatite, vascularite).
  - Pneumopathie interstitielle, broncho-pneumopathie chronique obstructive, asthme sévère.
  - Dyspnée d'effort et autres signes fonctionnels d'insuffisance cardiaque.
  - Vaccination récente avec vaccin vivant (fièvre jaune, BCG).
  - Grossesse, désir de grossesse.
  
- **Un contrôle des vaccinations ayant pour objectif une mise à jour des vaccinations<sup>128</sup> :**
  - Grippe annuelle.
  - DTPolio tous les 10 ans.
  - Vaccination contre le pneumocoque.
  
- **Un examen clinique à la recherche de :**
  - Fièvre.
  - Infection évolutive.
  - Adénopathies.
  - Signes orientant vers une néoplasie et/ou une hémopathie.
  - Signes d'insuffisance cardiaque décompensée.
  - Signes broncho-pulmonaires.
  - Signes d'auto-immunité.
  - Signes d'affection démyélinisante.

- **Des examens complémentaires systématiquement demandés en 1<sup>ère</sup> intention :**

- Hémogramme.
- Transaminases hépatiques : l'alanine aminotransférase et l'aspartate aminotransférase (TGP, TGO).
- Electrophorèse des protéines sériques.
- Radiographie du thorax.
- Sérologies des hépatites B et C et sérologie VIH avec accord du patient.
- Recherche d'anticorps anti-nucléaires et, si positifs, anticorps anti ADN natifs.
- Test intradermoréaction à la tuberculine 5 unités internationales.

e) Effets indésirables<sup>129</sup>

Les anti-facteurs de nécrose tumorale font l'objet d'une surveillance supplémentaire sur les effets indésirables de ces médicaments.

Ces effets indésirables communs aux cinq molécules, sont dus à leurs mécanismes d'action.

Les plus fréquents sont les suivants :

**-Les risques liés à l'administration** : fièvre, frissons, céphalées, nausées, urticaire, dyspnée, bronchospasme, hypotension artérielle...

Ces effets sont d'intensité modérée à sévère et peuvent être liés à la vitesse de perfusion.

**-Le potentiel immunogène** qui s'accompagne d'une perte d'efficacité liée à l'apparition d'anticorps anti-biomédicament.

**-Un risque infectieux viral** (herpès, hépatite B) ou **bactérien** (tuberculose, pneumocystose, infections opportunistes).

Ces infections touchent les voies aériennes supérieures, les poumons, la peau et les voies urinaires.

Le rôle du pharmacien est capital par l'éducation thérapeutique du patient, la recherche et le traitement des portes d'entrée infectieuse (vaccination + soins dentaires par exemple).

**-Des manifestations cardiovasculaires** incluant une hypertension artérielle, insuffisance cardiaque...

**-Des atteintes hépatiques.**

**-Des affections du système nerveux** incluant des céphalées, des paresthésies...

**-Une augmentation du risque de cancers notamment cutanés.**

Pour diminuer le risque d'immunisation anti-médicament, l'anti-facteur de nécrose tumorale peut être associé avec 10 mg par semaine de méthotrexate dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Cette association permettrait de retarder ou de diminuer l'apparition des anticorps



humains anti-murine (infliximab) ou anti-humain (pour l'étanercept, globimumab et adalimumab), et de préserver la concentration sérique suffisante d'anti-facteurs de nécrose tumorale pour assurer son effet clinique<sup>130</sup>.

Cependant, dans la spondylarthrite ankylosante, aucun bénéfice de cette association n'a été rapporté.

Les autorisations de mise sur le marché des anti-facteurs de nécrose tumorale recommandent leur utilisation en monothérapie dans cette indication. L'association peut être envisagée par le rhumatologue lorsque l'anti-facteur de nécrose tumorale n'est pas suffisamment efficace seul.

Les anti-facteurs de nécrose tumorale vont interagir avec les médicaments suivants<sup>131</sup> :

- Les **vaccins vivants atténués** (BCG, rougeole, oreillon, rubéole, varicelle fièvre jaune, polio orale) sont contre-indiqués en raison d'un risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle pendant le traitement par anti-facteurs de nécrose tumorale et pendant les 3 mois suivants l'arrêt du traitement. Il est recommandé au patient de les réaliser 3 semaines avant le début du traitement par anti-facteurs de nécrose tumorale.
- L'**abatacept** (immunosuppresseur, protéine de fusion) est déconseillé avec les anti-facteurs de nécrose tumorale en raison d'un risque de majoration de l'immunodépression.
- L'**anakinra** (immunosuppresseur, inhibiteur de l'interleukine 1) est déconseillé avec les anti-facteurs de nécrose tumorale en raison d'un risque accru d'infections graves et de neutropénies.

#### f) Contre-indications<sup>132</sup>

Les anti-facteurs de nécrose tumorale  $\alpha$  sont contre-indiqués en cas de :

- **Tuberculose évolutive** ou autres **infections sévères** telle que sepsis et infections opportunistes. Une surveillance étroite des patients devra être mise en place afin de dépister des infections (y compris la tuberculose) avant, pendant et après le traitement par anti-facteurs de nécrose tumorale. En cas d'apparition d'une nouvelle infection au cours du traitement, une surveillance soignée et un bilan diagnostique complet doit être pratiqué. Si l'infection est grave, le traitement doit être interrompu et un traitement antimicrobien ou antifongique doit être instauré.
- **Insuffisance cardiaque modérée à sévère** (Classe III/IV de la NYHA).
- **Hypersensibilité au principe actif.**

#### g) Grossesse et anti-facteurs de nécrose tumorale $\alpha$ <sup>133</sup>

Les anti-facteurs de nécrose tumorale  $\alpha$  (adalimumab, certolizumab pegol, étanercept, golimumab, infliximab) ne sont ni tératogènes sur le singe, ni mutagènes sur les tests précliniques. Concernant l'aspect malformatif chez les femmes exposées aux anti-facteurs de nécrose tumorale  $\alpha$ , aucun élément inquiétant n'a été révélé et les données sont de plus en plus nombreuses et rassurantes. En cas de désir de grossesse, la poursuite d'un traitement par anti-TNF  $\alpha$  peut être envisagée si l'activité de la maladie le justifie, jusqu'à confirmation de la grossesse.

Au cours de la grossesse, l'utilisation des anti-facteurs de nécrose tumorale  $\alpha$  sera discutée au cas par cas.

Si un recours à l'adalimumab, à l'infliximab ou au golimumab est indispensable, il est vivement recommandé de réaliser une dernière administration au début du 3<sup>ème</sup> trimestre pour permettre l'élimination du produit avant l'accouchement. Cependant, au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre, les deux anti-facteurs de nécrose tumorale  $\alpha$  à privilégier sont le certolizumab pegol en raison d'un très faible passage transplacentaire ou l'étanercept en raison d'une demi-vie courte.

Il sera capital de prévenir l'équipe en charge de l'enfant du risque théorique infectieux en cas d'utilisation d'un anti-facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  pendant le 3<sup>ème</sup> trimestre et de différer les vaccins vivants (l'enfant étant considéré comme immunodéprimé durant les 6 mois suivants la dernière injection).

#### h) Conclusion

Les anti-facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  restent à ce jour les médicaments les plus actifs sur les symptômes de la spondylarthrite ankylosante. Ils permettent d'obtenir un résultat significatif plus fréquent et plus marqué qu'avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens utilisés en première intention chez les patients résistants à ceux-ci. Il a été mis en évidence grâce à ces traitements, une réduction conséquente de la durée annuelle d'hospitalisation, et une diminution des durées d'arrêt de travail. Malgré cette avancée thérapeutique, il existe toujours un risque de patients non répondeurs au traitement, estimé entre 30-40%<sup>134</sup>.

De plus, certains patients sont contraints d'arrêter leur traitement en raison d'effets indésirables graves comme certaines infections opportunistes ou un risque de cancer.

Une immunisation progressive contre ces nouveaux traitements peut également survenir par la production d'anticorps anti-facteur de nécrose tumorale  $\alpha$ .

Et lorsque le traitement est efficace, nous pouvons observer que chez certains patients un échappement secondaire peut apparaître.

### 2.2.2.2 Les inhibiteurs de l'interleukine

- **Sécukinumab**<sup>135,136</sup> Cosentyx®

Le sécukinumab est un anticorps monoclonal humain IgG1, qui se lie de façon sélective à l'interleukine-17A, une cytokine pro-inflammatoire et la neutralise. L'interleukine-17A joue un rôle essentiel dans la pathogénèse d'un certain nombre de maladies : psoriasis en plaques, rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante...

L'interleukine-17A fait partie des cytokines pro-inflammatoires qui permettent la synthèse de cytokines inflammatoires et de chimiokines selon la cellule cible qu'elle stimule.

Ces dernières sont impliquées dans les processus inflammatoires des maladies auto-immunes.

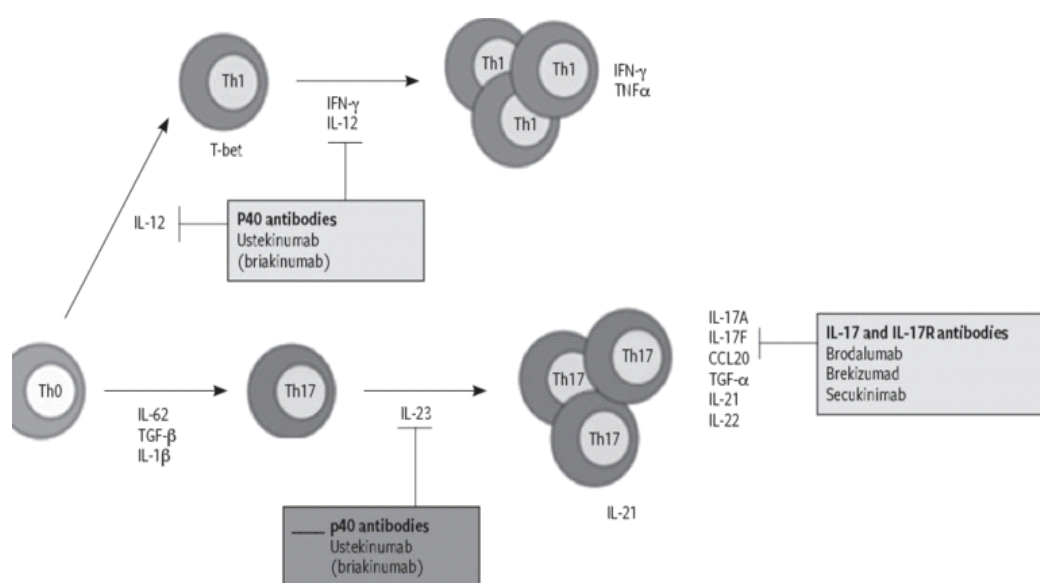


Schéma 9 : Les différentes actions des interleukines sur les lymphocytes<sup>137</sup>.

#### a) Posologie

Dans la spondylarthrite ankylosante, la dose recommandée est de 150 mg, administrée par voie sous-cutanée aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4 en traitement d'initiation puis en traitement d'entretien 1 fois par mois.

En fonction de la réponse clinique, la posologie peut être augmentée à 300 mg.

Un délai de 16 semaines est nécessaire pour observer une amélioration clinique. Si aucune réponse n'est constatée, une interruption du traitement devra être envisagée.

#### b) Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés concernent l'augmentation des infections et notamment celles des voies respiratoires hautes. Nous retrouvons également : herpès buccal, pied

d'athlète, candidose buccale, otite externe, infection des voies respiratoires basses, candidoses cutanées et muqueuses. Une neutropénie, des céphalées, une diarrhée sont également fréquemment rencontrées.

#### c) Contre-indications

Comme le sécukinumab peut accroître le risque d'infection, il sera capital de surveiller étroitement les patients ayant une infection chronique ou des antécédents d'infections récidivantes. Dans ce contexte, toute infection évolutive est cliniquement grave (exemple : tuberculose active) et contre-indiquera la prise de sécukinumab.

De plus, les vaccins vivants ne devront pas être administrés de manière concomitante avec le sécukinumab.

#### d) Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de sécukinumab dans le cadre de la grossesse et de l'allaitement. Il sera donc préférable, par principe de précaution, d'éviter son utilisation pendant la grossesse. En cas d'allaitement, le traitement doit être interrompu car l'allaitement ne doit pas se faire pendant le traitement et 20 semaines après celui-ci.

- **Ixékizumab**<sup>138,139</sup> Taltz®

L'ixékizumab est un anticorps monoclonal IgG4 qui se lie spécifiquement, avec une affinité élevée, à l'interleukine-17A. Il a également été observé que l'ixékizumab réduisait les taux de protéine C réactive, marqueur de l'inflammation, au bout d'une semaine.

#### a) Posologie

Dans la spondylarthrite ankylosante, la posologie recommandée est de 160 mg en injection sous-cutanée à la semaine 0 puis 80 mg toutes les 4 semaines.

Un arrêt de traitement devra être envisagé en cas d'absence de réponse clinique au bout de 16 à 20 semaines de traitement.

#### b) Effets indésirables

Les effets indésirables sont une augmentation du risque infectieux avec un risque d'infection des voies respiratoires supérieures, des infections fongiques à dermatophytes, un herpès simplex, une grippe, une candidose buccale...

Des douleurs oropharyngées, une neutropénie et une thrombopénie peuvent également être observées.

c) Contre-indications

Nous retrouverons les mêmes contre-indications qu'avec le sécukinumab.

d) Grossesse

Par précaution, il est préférable d'éviter l'administration d'ixékizumab pendant la grossesse.

# CHAPITRE B : La spondylarthrite, ses effets indésirables et ses conseils à l'officine

## 1. Qu'est-ce que l'éducation thérapeutique du patient ?<sup>141</sup>

L'éducation thérapeutique du patient fait suite à un texte législatif créé en juillet 2009 par le Code de la santé publique nommé loi « Hôpital, patients, santé et territoires »<sup>142</sup>.

Cette loi a pour but de coordonner les différents professionnels de santé, afin d'améliorer la prise en charge des patients, sous la surveillance de la Haute Autorité de Santé.

Elle est basée sur 4 axes :

- La modernisation des établissements publics de santé
- L'amélioration de l'accès aux soins sur l'ensemble du territoire
- La prévention et la santé publique
- L'organisation territoriale du système de santé : avec la création des agences régionales de santé, politique régionale de santé...

L'une des missions du pharmacien d'officine en association avec les autres professionnels de santé médicale et paramédicale, sous le contrôle de la Haute Autorité de Santé, est l'élaboration de programme d'éducation thérapeutique du patient. Pour faciliter la création des programmes, différents dispositifs sont proposés aux professionnels de santé, afin d'assurer la qualité des différents ateliers mis en place pour l'éducation thérapeutique du patient.

L'éducation pour la santé est un processus long de découverte ou d'apprentissage de savoirs (connaissances), de savoir-être (attitudes, représentations, croyances), de savoir-faire (aptitudes, habiletés) permettant de donner les moyens à un individu, ou à un groupe de pouvoir exercer un choix par rapport à des comportements de santé.

L'éducation thérapeutique du patient est une pratique qui trouve son ancrage à la fois dans la médecine, la pédagogie de la santé et les sciences humaines et sociales. L'éducation thérapeutique du patient accorde une place prépondérante au patient en tant qu'acteur de sa santé. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (rapport OMS-Europe 1996)<sup>143</sup>, l'éducation thérapeutique du patient vise à "aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique."

Le décret n°2018-841<sup>144</sup> du 3 octobre 2018, a permis d'établir la liste des entretiens pharmaceutiques pouvant être pratiqués par le pharmacien d'officine.

Cette liste concerne les patients suivants :

- Les personnes âgées poly-médiquées.
- Les patients sous anti-coagulants oraux.
- Les patients asthmatiques traités par corticoïdes inhalés.
- Les patients sous anticancéreux oraux.

L'éducation thérapeutique du patient permet grâce à différentes formes dont des activités combinées à un soutien psychologique de comprendre et d'instruire le patient sur sa maladie, sur les restrictions engendrées par celle-ci dans sa vie quotidienne, mais aussi sur les soins et les procédures hospitalières qu'il aura à faire pour réaliser le suivi de sa pathologie.

Mais elle s'adresse aussi aux proches du malade afin de les aider à comprendre la maladie et son traitement dans le but d'aider et d'améliorer la prise en charge du patient et donc sa qualité de vie.

L'éducation thérapeutique du patient du patient s'inscrit dans un processus continu pour que le patient puisse être toujours informé et lui permettre d'actualiser ses connaissances pour l'aider à gérer le mieux possible sa pathologie chronique dans la vie quotidienne.

Les objectifs de l'éducation thérapeutique du patient sont :

- Apprendre ou maintenir un savoir nécessaire pour agir sur la pathologie par des gestes techniques, en apprenant à éviter certains gestes néfastes.
- Permettre au patient de pouvoir agir lui-même sur sa santé.
- Comprendre et améliorer sa qualité de vie par une aide facilitée aux informations, mieux se connaître, augmenter sa confiance en soi et donc améliorer l'acceptation de sa maladie.
- Apporter au patient un soutien psychosocial.

## 2. A qui s'adresse ce programme ?<sup>145</sup>

L'éducation thérapeutique s'adresse à *tous les patients ayant une pathologie chronique*, à tout stade de la maladie et de son évolution et à tout âge du patient (enfant, adolescent, adulte). Les programmes eux seront adaptés aux patients en fonction du diagnostic récent ou non et du stade de la maladie.

Les proches, l'entourage du patient qui l'accompagnent au quotidien peuvent être invités à suivre une partie du programme.

Ce programme peut être réalisé par tous les professionnels de la santé selon la liste du Code de la santé publique : en particulier médecins, infirmiers, diététiciens, masseur-kinésithérapeutes, pharmaciens...

Le site « [www.oscarsante.org](http://www.oscarsante.org) » (Observation et suivi cartographique des actions régionales de santé) est un outil permettant aux professionnels de santé et aux patients de se renseigner sur les différents ateliers d'éducation thérapeutique du patient mis en place dans leur région et/ou afin de trouver les ateliers correspondants à leur besoin<sup>146</sup>.

### 2.1 Les professionnels de santé

Chaque professionnel de santé peut intervenir à différents degrés :

- Pour l'**information initiale** du patient en l'informant que l'éducation thérapeutique existe et qu'il peut en bénéficier.
- A la **création** et à la **réalisation** d'un programme auprès des patients.
- Au **suivi** des patients dans le maintien des connaissances, dans l'apprentissage de connaissances nouvelles et dans le soutien à la motivation.

Pour ce faire, un programme doit être le plus souvent mis en œuvre par différents professionnels de santé en concertation, pour pouvoir assurer une approche pluridisciplinaire et répondre aux besoins des patients.



## **2.2 Les sociétés savantes**

Les sociétés savantes peuvent élaborer des programmes d'éducation thérapeutique du patient, seul ou avec les associations de patients.

Elles ont aussi un rôle dans l'amélioration et la diffusion de ces programmes parmi les professionnels de santé.

Elles exercent une action importante au niveau des instances nationales et internationales en communiquant sur l'éducation thérapeutique contribuant aussi au développement de la citoyenneté de la santé.

## **2.3 Les associations de patients et les patients**

Les associations de patients sont également concernées dans la mise en œuvre et l'évaluation du programme.

## **2.4 Les étapes de la démarche d'éducation thérapeutique du patient**

Le guide méthodologique propose une démarche éducative en 4 étapes :

### ***2.4.1 Elaborer un dialogue éducatif***

Une phase de dialogue, indispensable, ayant pour but d'identifier les besoins et attentes du patient, vérifier les connaissances déjà acquises et formuler avec lui les compétences à acquérir ou à mobiliser.

### ***2.4.2 Définir un programme personnalisé d'éducation thérapeutique du patient***

Il s'agit de formuler avec le patient les compétences à acquérir ou à mobiliser au regard de son projet

### ***2.4.3 Planifier et mettre en œuvre les séances d'éducation thérapeutique du patient collectives et/ou individuelles***

Un programme sera proposé au patient en fonction de ses besoins et préférences par une équipe pédagogique en séance collective et/ou individuelle en sélectionnant des contenus de séances, des méthodes et des techniques d'apprentissage.

#### ***2.4.4 Réaliser une évaluation individuelle***

A la suite de ce programme, une évaluation individuelle sera proposée dans l'intérêt du patient. Celui-ci devra être en mesure de pouvoir répondre aux points suivants selon son programme :

- Mieux comprendre sa maladie.
- L'importance du traitement et de ses effets secondaires.
- Connaître les mesures préventives à adopter pour améliorer la qualité de vie.
- Détecter toute aggravation de la pathologie et avoir une réponse proportionnelle au risque.
- Augmenter le confort de vie par différentes manières (améliorer l'observance, diminuer les facteurs déclenchants, ...).
- Savoir si d'autres séances doivent lui être proposées, puis transmettre un bilan à son médecin traitant.

### **3. Comment se déroule un entretien d'éducation thérapeutique du patient ?**

#### **3.1 Enseignement individuel ou collectif**

L'enseignement peut se faire en pédagogie de groupe ou en individuel. Chaque méthode a ses avantages et ses inconvénients.

##### ***3.1.1 L'enseignement individuel***

Il permet une personnalisation du programme, qui favorise une relation privilégiée avec une meilleure possibilité de cerner les besoins spécifiques du patient et de s'assurer que le patient arrive à comprendre. Ce contact permet de s'assurer de ses acquis et d'approfondir ses connaissances en fonction de ses besoins et de son vécu.

Mais le principal défaut de cette méthode est de ne pas confronter les problèmes et les solutions avec d'autres patients.

Cela empêche une dynamique de groupe avec des interactions et des interrogations soulevées par les autres.

Cet enseignement prend beaucoup de temps et peut devenir à sens unique si le soignant prend emprise sur la discussion. De plus, il y a toujours un risque « d'incompatibilité » entre le soignant et le patient.

##### ***3.1.2 L'enseignement collectif***

L'enseignement de groupe a pour avantage d'envisager toutes les interactions connues entre les différents patients et permet l'échange de leurs expériences. Cela permet de rendre cet échange plus convivial et plus vivant en favorisant l'apprentissage expérientiel.

L'inconvénient majeur dans un groupe hétérogène est de ne pas repérer les sensibilités différentes des patients par le soignant qui doit accorder son attention à tout le monde et ainsi ne pouvoir maîtriser tous les points de l'enseignement assimilés ou non par les différents patients.

De plus, une contrainte horaire s'impose ce qui est une difficulté supplémentaire pour le soignant qui doit gérer ce groupe de personnes.

### **3.2 Les objectifs pédagogiques**

Pour pouvoir réussir un enseignement, les objectifs à atteindre doivent être clairement nommés, que ce soient des objectifs spécifiques à chaque patient ou bien des objectifs collectifs.

L'enseignement devra être progressif, passera par des objectifs simples et courts au début pour pouvoir ensuite passer à des objectifs plus complexes et à long terme.

Pour cela, les objectifs de vie du patient et les différents objectifs voulus par le soignant doivent être choisis en amont, avec un compromis sur ce que le patient devra maîtriser en premier et les notions nécessaires à l'apprentissage.

Ces choix sont primordiaux pour pouvoir s'adapter aux conditions de vie du patient, à son mode de vie et ainsi s'assurer du savoir final. Cela est réalisé après chaque séance pour évaluer les nouvelles connaissances acquises par le patient.

### **3.3 La communication**

Il est important que le patient maîtrise les mots employés par le soignant. Il faut bien distinguer « expliquer » et « informer ».

Le but est la compréhension de l'argument en le développant clairement, soit par des explications :

- ***Interprétatives***, qui consistent à faire comprendre un terme inconnu en le traduisant par un autre terme plus courant.
- ***Descriptives, énumératives***, qui consistent à décrire ce qui pourrait être observé, montrer avec des mots ce qu'il pourrait être vu. (Cependant ces explications nécessitent un effort d'attention soutenu)
- ***Logiques***, qui consistent à donner la raison de ce qui se passe, désigner le pourquoi d'un évènement.
- ***Métaphores et comparaisons***, qui consistent à utiliser une image qui offre un rapport de similitude avec ce dont le sujet de discussion (Cette méthode présente un intérêt didactique pour des éléments-clés mais il y a un risque de contre-sens).

L'éducation thérapeutique doit permettre de transmettre des compétences « noyaux » de ce que le patient peut, veut et doit savoir concernant sa pathologie.

Il est important de bien choisir son canal de communication (vidéo, internet, vive voix...) et que, celui-ci, soit adapté aux patients.

Il peut être nécessaire de faire un apprentissage du vocabulaire médical, pour pouvoir utiliser des termes propres à la maladie et ceux qui désignent les actes de traitement. Savoir pour qui le terme doit être défini et pour quelle raison.

Il est nécessaire d'avoir un retour du patient pour s'assurer qu'il comprend bien avec des questions ouvertes ou en lui demandant de répéter avec ses mots ce qu'il a compris : c'est la reformulation, elle permet de noter clairement la compréhension du patient.

Il faut faire attention aux réponses « oui-oui » du patient qui ne signifient pas qu'il a bien compris.

Le professionnel de santé ne doit pas hésiter à poser des questions ouvertes car elles permettent le développement, la réflexion et le recueil d'informations du patient mais aussi le recueil de ses éventuelles lacunes.

Ainsi, le patient peut s'exprimer avec ses propres mots et exprimer ses valeurs sans être influencé par le langage scientifique. Ce qui permet de mieux entrer dans l'univers du patient et de s'adapter au code de communication du patient.

Une fois que le patient a exprimé ce qu'il a compris, la reformulation de manière plus concise ou plus claire que ce que la personne a exprimé est nécessaire pour prévenir des erreurs éventuelles, tout en renforçant la compréhension du patient sur ce qu'il a entendu. Et cela permet au soignant de contrôler l'évolution de l'entretien et de clarifier les propos du patient.

Il faut absolument renoncer au plaisir de parler car cela va noyer les informations. Toujours réfléchir sur l'utilité de la question qui va être posée, et savoir renoncer à prendre la parole pour donner des informations sur des points sans intérêt pour l'enseignement.

Il est important de toujours être attentif à toutes les questions et demandes du patient pour favoriser son écoute et motiver son intérêt dans l'éducation thérapeutique. Il est nécessaire de communiquer avec empathie pour favoriser la communication. Cela veut dire comprendre ce que la personne évoque sans forcément être d'accord.

Le contenu de l'information défini par rapport aux objectifs, doit posséder les informations capitales, minimales et suffisantes dans le suivi et le traitement de sa maladie. Il n'est pas nécessaire d'apporter un flux abondant de notions inutiles au patient.

Mais il est important d'organiser sous forme d'exercices à thème et de hiérarchiser les informations délivrées. L'éducation thérapeutique, n'apporte pas seulement des informations aux patients mais elle s'assure aussi de la bonne compréhension du patient.

#### **4- le rôle du pharmacien**

Le pharmacien a une place centrale dans l'accompagnement et l'information du patient, depuis la loi Hôpital, Patient, Santé et Territoire du 21 juillet 2009. Cette loi permet d'assurer un maillage territorial dans lequel sont rassemblées plus de 22 000 pharmacies sur l'ensemble de la métropole<sup>147</sup>.

Tous les français ont accès à une officine à proximité de leur lieu de vie. De plus, les longues plages horaires et l'accès sans rendez-vous aux officines rendent facile le contact entre pharmacien et patients. Les officines sont fortement fréquentées tous les jours en France par le public : 4 millions<sup>148</sup> de personnes par jour franchissent les portes de ces pharmacies. Le pharmacien est considéré pour 63%<sup>149</sup> des patients comme le professionnel de santé le plus accessible.

En plus de son accessibilité, près de 9 patients sur 10 font confiance à leur pharmacien pour délivrer des conseils appropriés en cas d'urgence.

Au comptoir, le pharmacien peut plus facilement contrôler l'observance du patient par exemple lors du refus par le patient de prendre un médicament de son ordonnance quand il prétexte qu'il lui en reste encore une boîte du mois précédent. Le pharmacien a un rôle important d'écoute pour toute information médicale dont le patient n'ose pas faire part à son médecin généraliste.

L'augmentation des patients nécessitant un suivi à long terme, oblige le pharmacien à s'impliquer davantage pour réaliser le contrôle de l'observance du patient et favoriser cette dernière qui est de 30 à 60%<sup>150</sup> seulement dans le monde d'après l'Organisation Mondiale de la Santé et devrait être plus importante, surtout en ce qui concerne les traitements de longue durée.

L'expertise du pharmacien ne lui permet pas de poser un diagnostic mais au contraire lui permet de conseiller le patient qui peut méconnaître son état de santé et sa pathologie.

Le pharmacien peut agir sur l'observance thérapeutique du patient mais doit dans un premier temps identifier les besoins du patient et les difficultés rencontrées au niveau de la maladie, puis dans un second temps celles rencontrées au niveau du traitement.

Pour cela, il faut écouter le patient puis lui apporter des conseils applicables à son niveau ou bien lui conseiller un autre professionnel de santé spécialisé dans les difficultés rencontrées. Il ne faut pas hésiter à prendre contact avec le professionnel de santé pour pouvoir mettre en place des stratégies de soins en collaboration. Il est important d'informer et de favoriser l'aide à la compréhension de la maladie avant même que le patient ne présente les désagréments de cette dernière. Tout en promouvant le bon usage des médicaments, il faut prévenir les risques et comment les atténuer en proposant des liens d'associations, des documents d'accompagnement de la pathologie ainsi que l'autosurveillance<sup>151</sup>.

## **5- Prévoir les besoins des patients et la réponse que le pharmacien peut apporter**

Les demandes de suivis des traitements des patients varient et dépendent de deux facteurs : ceux liés à la maladie et ceux liés au traitement.

### **5.1 Les conseils du pharmacien à l'officine**

#### ***5.1.1 Aider le patient à connaître et comprendre la maladie ainsi que les traitements médicamenteux et non médicamenteux***

Le patient doit dans un premier temps connaître sa maladie et l'évolution de la spondylarthrite ankylosante pour pouvoir identifier les éventuels signes d'aggravation.

Les symptômes qui apparaissent en premier sont les douleurs articulaires avec possibilité d'une diminution de l'amplitude, pouvant aussi avoir un impact sur la vie du patient lors de ces crises et affecter son moral.

Les premiers symptômes entraînent une fatigue physique et morale. Dans beaucoup de cas, cette fatigue a un retentissement sur le métier exercé par le patient. Il est important de proposer au patient de consulter son médecin du travail pour faire le bilan de son handicap, d'évaluer son degré d'aptitude à exercer son métier et de lui proposer, si nécessaire, des changements, voire d'adapter son environnement de travail ou réfléchir à un reclassement professionnel.

Les rendez-vous avec le médecin du travail permettent de réévaluer régulièrement les aptitudes au poste occupé<sup>152</sup>. De toute façon une visite avec le médecin est obligatoire après plus de 30 jours d'absence dans une entreprise.

Pour renforcer l'autonomie du patient, lors d'une première délivrance, certaines astuces peuvent être données pour l'accompagner et faciliter sa vie au quotidien.

Les astuces sont : de mémoriser ses capacités et ses limites pour pouvoir ménager ses articulations à tous les stades de la maladie. Le patient ne doit pas hésiter à découper une tâche en plusieurs étapes et à se reposer entre chaque étape.

Comme le transport du poids à l'aide d'un sac à dos ou d'un cabas à la place d'un sac à une main lors des courses, pour diminuer la fatigue articulaire.

Les pharmaciens pourront rappeler aux patients l'importance de prévoir et de planifier les activités en avance pour les classer par ordre de priorité. Il sera également nécessaire de rappeler les positions correctes à adopter pour chaque tâche car un mauvais appui peut aggraver les symptômes.

Des aides techniques peuvent être proposées pour aider lors de certaines activités et pallier ainsi un déficit de certains gestes (aide pour ramasser les objets sans se baisser, une canne pour aider au déplacement, brosette...).

Le pharmacien conseillera de consulter et de se rapprocher des sites d'associations pour connaître aussi les techniques individuelles qui amélioreront leur quotidien :

- AFS : Association France Spondylarthrite,



- ACS : Association Contre la Spondylarthrite ankylosante,



- AFLAR : Association Française de Lutte Anti-Rhumatismale.



Il faudra rassurer les patients sur le risque d'échec dans la réalisation de certains exercices lors de la planification. Les patients devront jauger la bonne durée de récupération propre à chacun derrière chaque tâche quotidienne. Le pharmacien pourra leur rappeler d'éviter d'enchaîner plusieurs activités épuisantes. De plus, la difficulté quotidienne de ces exercices peut varier lors des périodes de crise inflammatoire.

### ***5.1.2 Aider le patient à adapter ses comportements quotidiens pour prévenir les complications de la maladie et de ses traitements***

Le professionnel de santé doit avertir le patient des gestes néfastes à proscrire. Il est totalement déconseillé de forcer une tâche quotidienne lorsque le patient ressent une douleur. Au contraire, le pharmacien devra conseiller au patient de s'arrêter et de se reposer en cas de douleur.



Il faut également l'avertir que toutes les activités répétitives et prolongées ou qui se suivent et qui sollicitent toujours les mêmes articulations doivent être évitées.

Le pharmacien devra informer le patient de l'importance d'effectuer des exercices d'assouplissement quotidiens pour :

- Maintenir la colonne vertébrale droite
- Préserver la mobilité vertébrale
- Mobiliser les articulations douloureuses.

Pour contribuer au maintien d'une bonne posture, la pratique d'un sport sans contrainte excessive pour le rachis est recommandée. Le pharmacien pourra donc conseiller aux patients de pratiquer : natation sur le dos, marche, tai-chi, yoga...). En période de poussée, le pharmacien conseillera aux patients de se mettre au repos de façon transitoire.

De plus, Le pharmacien devra accompagner son patient fumeur dans l'arrêt du tabac car le tabagisme est associé à une activité et une évolutivité plus importante de la maladie.

Pour protéger au maximum son dos, il est conseillé de dormir sur un matelas ferme, avec un oreiller adapté à sa morphologie (éviter les gros oreillers qui forcent le cou à être plié), de privilégier une position de la colonne et de la tête bien droite en dormant sur le ventre et/ou le dos<sup>153</sup>.

Lors du transport de charges lourdes<sup>154</sup>, le pharmacien rappellera qu'il faut éviter le plus possible de les transporter et de les porter soit même. Si ce n'est pas possible, le patient favorisera un moyen de transport comme un chariot ou un bagage à roues où il pourra opter pour un sac à dos qui répartira le poids sur tout le corps contrairement à un sac qui épuisera les articulations d'un seul bras.

Dans la vie de tous les jours, il est déconseillé d'avoir une position prolongée favorisant la cyphose dorsale et lombaire, l'enroulement des épaules et la flexion des hanches. Il est en revanche conseillé de toujours se tenir bien droit assis comme debout, de vérifier que dans toutes les activités, la bonne posture est adaptée.

Dans le cas contraire, il faut conseiller au patient de modifier son environnement le plus rapidement possible pour adopter les bonnes postures. (Attention au siège trop bas ou trop haut à table ou pour travailler sur un ordinateur).

### ***5.1.3 Aider le patient à trouver les meilleures façons pour gérer les conséquences de son rhumatisme inflammatoire chronique***

Le patient peut faire appel à différents professionnels de santé pour l'aider à mieux gérer sa maladie en diminuant certains effets induits par son rhumatisme inflammatoire.

Dans un premier temps, l'ergothérapeute peut être consulté par un patient afin d'aménager son environnement et d'apprendre les bons gestes pour remplacer les mauvaises manies quotidiennes qui aggravent les douleurs dues à la pathologie. Il est donc important pour la santé du patient de voir un ergothérapeute mais aussi que celui-ci puisse se rendre au moins une fois chez le patient pour déceler toutes les causes qui pourraient aggraver les inconvénients de la spondylarthrite ankylosante.

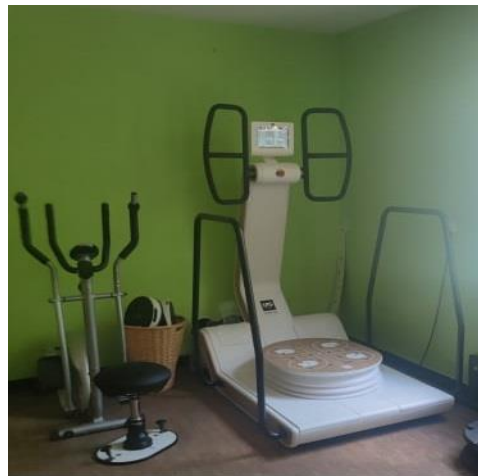
Dans un second temps, le patient peut consulter un kinésithérapeute ainsi qu'un ostéopathe. Ces professionnels de santé peuvent agir :

- De manière non médicamenteuse associée ou non à de la balnéothérapie, lors des crises dans le but d'une action antalgique.
- Par des exercices dynamiques pour renforcer la mobilité et le maintien des capacités physiques du patient, lors des périodes de rémissions.



Photographie 2 : Table de Kinésithérapeute

Le kinésithérapeute peut aussi apprendre aux patients pendant les séances, à réaliser des exercices de mouvement adapté à la maladie. Le professionnel aidera les patients à les réaliser correctement pour pouvoir les pratiquer à son domicile. En cas de présence d'ankylose de la cage thoracique, de la kinésithérapie respiratoire, ainsi que des exercices adaptés seront proposés pour que le patient puisse les réaliser chez lui.



Photographie 3 et 4 : Salle d'exercice de kinésithérapeute

#### ***5.1.4 Aider le patient à savoir faire face aux situations de crise (douleur, fatigue, poussées évolutives, incompréhension)***

La spondylarthrite est une pathologie évoluant par poussées qui engendrera des situations de crises difficiles à vivre et restant invisible pour l'entourage.

La spondylarthrite ankylosante peut avoir un impact psychologique qui influe sur la vie en ayant un retentissement sur la vie professionnelle et privée. Certains patients peuvent être dépassés mentalement par la limitation de leurs capacités physiques, les douleurs, les remarques extérieures ou bien par l'incompréhension de leur entourage proche. Par son diagnostic tardif ou son évolution rapide, beaucoup des personnes atteintes de spondylarthrite ankylosante feront face à des remarques de leurs supérieurs ou de leurs collègues sur leur lieu de travail.

Fort heureusement, leur pathologie sera reconnue et ils pourront obtenir une invalidité de travail du fait de la sévérité de la maladie.

Le pharmacien joue un rôle important pour aider le patient à lui trouver des programmes d'éducatifs thérapeutiques. Il peut également le mettre en contact avec des associations de patients atteints de spondylarthrite ankylosante. Être en contact avec d'autres patients atteints de la même pathologie peut favoriser le dialogue entre eux car ils se comprennent dans leurs difficultés et se soutiennent.

Le pharmacien peut également proposer des formations adaptées pour les conjoints et les accompagnants afin qu'ils puissent connaître la maladie dans son ensemble ainsi que les façons d'apporter une aide au patient.

Si toutes les mesures précédentes se révèlent insuffisantes pour répondre à l'état du patient ou que son état inquiète toujours son entourage, le pharmacien peut conseiller de prendre un avis en consultant un autre professionnel de santé comme le psychologue ou le psychiatre.

### 5.1.5 Aider le patient à optimiser la prise en charge et ses traitements (incluant les biothérapies)

Le pharmacien joue un rôle majeur dans le suivi médicamenteux du patient atteint de spondylarthrite ankylosante. Comme nous l'avons dit précédemment, tous les patients doivent faire l'objet d'une prise en charge associant des traitements médicamenteux et non médicamenteux.

Les objectifs de cette prise en charge sont multiples :

- ✓ Diminution de la douleur et de la raideur.
- ✓ Prévention et limitation de l'ankylose.
- ✓ Maintien des capacités fonctionnelles.
- ✓ Détection et traitements des complications.

Dès que le médecin a diagnostiqué une spondylarthrite chez un patient, il faudra lui commenter son ordonnance et l'aider dans la gestion de son nouveau traitement.

Le choix du traitement médicamenteux se fera en fonction de la forme de la pathologie (axiale, périphérique...), du niveau des symptômes, des facteurs pronostiques, du terrain et des souhaits des patients.

Le pharmacien pourra donc retrouver sur l'ordonnance différentes classes de médicaments comme :

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens pour lutter contre l'inflammation et diminuer les douleurs rachidiennes et articulaires périphériques. Ils vont permettre d'améliorer la capacité fonctionnelle des patients.

Il est important que les anti-inflammatoires non stéroïdiens soient associés à des protecteurs gastriques en cas de risque gastro-intestinal majoré.

- Les antalgiques (paracétamol ou opiacés).

L'utilisation de ces antalgiques est justifiée en cas de contrôle insuffisant de la douleur, d'intolérance ou de contre-indications à l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

- Les corticoïdes locaux (infiltrations) peuvent être envisagés en vue de réduire localement l'inflammation.

Cependant, la prescription de corticoïde *per os* ne présente pas d'intérêt.

- L'utilisation de la sulfasalazine et du méthotrexate hors autorisation de mise sur le marché a démontré son efficacité dans les formes périphériques. En revanche, sur les formes axiales,

ces 2 molécules n'ont pas fait la preuve de leur efficacité.

- Lors d'atteinte inflammatoire importante et persistante malgré les traitements conventionnels, le médecin pourra utiliser dans certains cas les biomédicaments (anti-facteur de nécrose tumorale ou inhibiteur de l'interleukine-17A). Leur prescription sera réservée aux médecins spécialistes sur une ordonnance d'exception à quatre volets.

Les anti-facteurs de nécrose tumorale (adalimumab, certolizumab, étanercept, golimumab, infliximab) disposent d'une autorisation de mise sur le marché dans le traitement de fond de la spondylartrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel et certains (adalimumab, certolizumab, étanercept, golimumab) dans le traitement de la spondylarthrite axiale sévère sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP, chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Lors de la délivrance de ces biomédicaments, le Pharmacien devra donner au patient de nombreuses informations concernant les modalités d'administration et de conservation et les possibles effets indésirables. En effet, les anti-facteurs de nécrose tumorale exposent le patient à un risque infectieux (infections virales opportunistes, bactériennes y compris la tuberculose) avant, pendant et après le traitement. Ils peuvent également être à l'origine de réactivation d'hépatite B, d'atteintes cardiaques, cutanées, neurologiques, d'hypersensibilité... Les anti-facteurs de nécrose tumorale peuvent également augmenter le risque de cancers (tumeurs solides, cutanés, troubles lymphoprolifératifs...).

Les inhibiteurs de l'interleukine-17A ont les mêmes indications que les anti-facteurs de nécrose tumorale. Mais nous ne disposons pas d'assez de recul pour établir leur profil de tolérance. Globalement, ils présentent le même profil d'effets indésirables que les anti-facteurs de nécrose tumorale.

Lors de la délivrance de ces médicaments, il est important que le patient ait une mallette de transport isotherme fournie lors de la première délivrance par l'hôpital ou soit par le laboratoire *via* la pharmacie. Le but de la mallette de transport est de permettre seulement le transport du médicament de la pharmacie jusqu'au réfrigérateur du patient dans le plus bref délai. Le produit se conserve à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C. Il est impératif de ne pas congeler le médicament. Il est donc nécessaire que le patient vienne tous les mois avec son ordonnance d'exception et sa mallette de transport.

Une seringue préremplie ou un stylo prérempli peuvent être maintenus à des températures allant jusqu'à 25 °C pendant 14 jours maximum. La seringue préremplie ou le stylo prérempli doivent être conservés à l'abri de la lumière, et jetés en l'absence d'une utilisation dans ces 14 jours.

De plus, le pharmacien doit remettre une boîte « jaune » solide de déchets d'activités de soins à risques infectieux (DASRI) dans laquelle, les patients doivent impérativement jeter après utilisation l'outil d'injection, ainsi que toutes éventuelles compresses présentant du sang. Une fois remplie, la boîte est rapportée par les patients à la pharmacie qui remettra une nouvelle boîte à disposition. L'action de jeter ces déchets perforants dans une poubelle classique est susceptible d'engendrer une amende de 15 000 euros et d'un an d'emprisonnement selon l'article 223-1<sup>155</sup>.

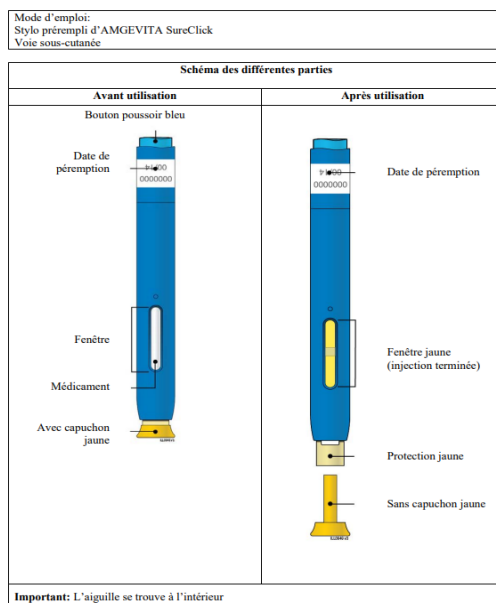
Le produit doit être laissé entre 15 et 30 minutes à température ambiante pour une injection plus confortable. Le patient contrôlera toujours l'aspect du liquide : le médicament dans la seringue doit être clair et incolore à légèrement jaune.

Le pharmacien doit informer le patient de ne pas utiliser le stylo ou la seringue si :

- Le médicament est trouble ou présente des flocons ou des particules en suspension mais aussi en cas de couleur jaune.
- En cas de date d'expiration dépassée.
- Dans le cas où le liquide a séjourné au soleil ou a été congelé.
- Et dans le cas où la seringue ou le stylo est tombé ou a été écrasé.

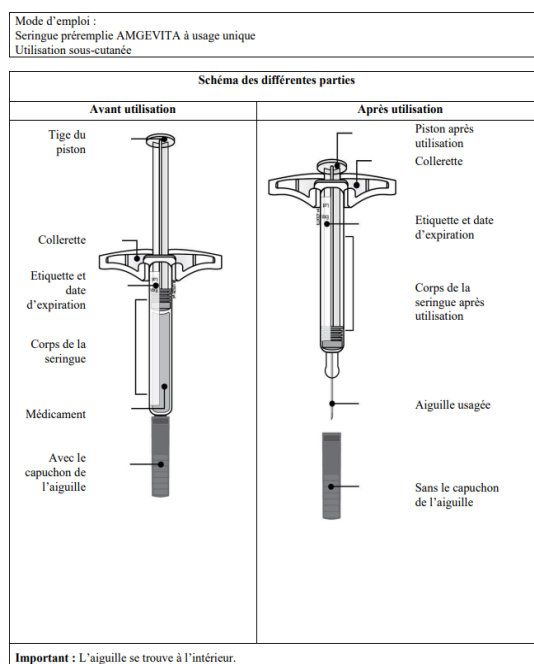
Il est nécessaire que le patient sache que son injection sous-cutanée se réalisera soit par un stylo prérempli, soit par seringue préremplie.

- Un stylo prérempli se présente sous une forme de feutre avec une fenêtre sur le médicament liquide mais l'aiguille, elle n'est pas visible. Une fois mis en place sur la zone d'injection, le patient activera le mécanisme en appuyant sur le bouton au sommet du stylo pendant une dizaine de secondes.



**Schéma 10 : Stylo d'injection**

- Une seringue préremplie se présente sous une forme d'injectable classique où le produit est visible à travers la seringue. L'aiguille est, elle aussi visible et le patient devra réaliser son injection sous cutanée après avoir pincé la peau de la zone choisie. La première injection doit toujours se faire en présence d'un infirmier.



**Schéma 11 : Seringue d'injection**

Dans le cas où le patient n'est pas autonome ou n'arrive pas à s'injecter le produit seul, il peut faire appel à un infirmier avec une prescription médicale.

Lors de traitement chronique, le patient peut oublier une auto-injection. Le pharmacien pourra lui conseiller de se l'injecter dès qu'il prend conscience de son oubli récent mais le patient ne devra pas s'administrer une double dose pour compenser l'omission d'une dose. Le patient pourra contacter son médecin pour la reprise habituelle de son traitement.

A l'inverse, si le patient s'est administré trop de produit, il est important que le pharmacien le rassure sur le fait qu'il ne risque pas de surdosage<sup>156</sup> mais il doit contacter quand même son médecin pour avoir son avis et connaître une éventuelle modification sur la procédure et la date des prochaines administrations.

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé, l'automédication « consiste pour une personne à choisir et à utiliser un médicament pour une affection ou un symptôme qu'elle a elle-même identifié »<sup>157</sup>.

En conséquence, l'automédication n'est pas sans risque et nous pouvons citer :

- un risque de mésusage avec de nombreuses conséquences : manque d'efficacité du traitement, consommation excessive et répétée de médicaments rendant le patient dépendant (laxatif, antalgique...).
- un risque de retard de diagnostic en traitant un symptôme et non sa cause.
- un risque d'utilisation d'un circuit non autorisé (internet, fraude médicamenteuse...).

Dans ce contexte, le pharmacien joue un rôle primordial pour contrôler l'automédication, et accompagner les patients ayant des pathologies chroniques.

Lorsqu'un patient atteint de spondylarthrite, fait une demande spontanée pour un médicament en auto-médication au comptoir de la pharmacie, avant la délivrance de ce médicament, il est impératif que le pharmacien contrôle la demande du patient.

#### En cas de douleur :

Avant de délivrer un antalgique en auto-médication (paracétamol ou anti-inflammatoires non stéroïdiens), il est primordial que le pharmacien contrôle les différentes ordonnances en cours du patient. En effet, le patient peut déjà avoir une prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou des antalgiques (palier 1 à 3).

En cas de prescription médicamenteuse en cours, le pharmacien conseillera au patient de consulter son médecin pour ajuster la dose ou faire une réévaluation du traitement de la douleur.





Photographie 5 : Médicaments contenant du paracétamol.

En cas de fièvre, signes cliniques infectieux :

Le pharmacien devra contrôler si le patient est sous une thérapie ciblée. En effet sous thérapie ciblée, la fièvre ou les signes infectieux peuvent être liés à la prise d'anti-facteur de nécrose tumorale. En effet, au cours du traitement, le patient est à risque de développer des infections plus ou graves. Il sera donc préférable que le patient contacte son médecin pour un avis médical pour savoir s'il doit poursuivre son traitement anti-facteur de nécrose tumorale.



Photographie 6 : Adalimumab sous forme de solution injectable en stylo prérempli.

### **5.1.6 Aider le patient à améliorer sa qualité de vie**

Des mesures hygiéno-diététiques associées à des activités physiques adaptées peuvent améliorer le bien-être du patient en soulageant les douleurs articulaires ou en espaçant les périodes de crise de la maladie.

De plus comme nous l'avons dit précédemment, il est conseillé de pratiquer une activité physique quotidienne et régulière.

L'exercice va permettre de diminuer les douleurs et les raideurs. Cette activité est également efficace pour limiter la prise de poids, qui risquerait de solliciter davantage les articulations.

De plus, l'effort régulier permet une sollicitation continue des articulations, ce qui améliore la posture ainsi que la souplesse et la mobilité. Pour que le bénéfice puisse être ressenti, les exercices doivent être effectués régulièrement.

Le médecin généraliste, le kinésithérapeute peuvent être consultés pour que l'activité physique se fasse dans un cadre médical et qu'elle soit adaptée au patient sans effet délétère.

Le patient pourra faire une activité sportive comme la natation, le volley ou bien le vélo. Attention, tous les sports n'ont pas un intérêt réparateur dans la spondylarthrite. Il faut éviter les sports traumatisants pour les articulations en raison de chocs répétitifs comme la course à pied, le trail, l'équitation...

Le programme d'exercices, adapté par un professionnel de santé, et faisable chez soi, est basé sur 4 types d'exercices :

- Exercices d'assouplissement pour conserver la mobilité des articulations, notamment de la colonne vertébrale.
- Exercices de renforcement musculaire du dos pour aider à se tenir bien droit.
- Exercices d'étirement pour prévenir la raideur et les mauvaises postures.
- Exercices respiratoires pour améliorer la mobilité des côtes et l'expansion thoracique.

Les exercices simples pour entretenir le rachis cervical sont<sup>161</sup> :

- L'exercice d'auto-agrandissement :

« Assis(e) sur une chaise, en expirant, s'étirer en rentrant le menton, en poussant les mains en bas, tout en gardant le dos plat et les omoplates serrées. Répétez 10 fois l'exercice. »



Photographie 9 : exercice d'auto-agrandissement.

- L'exercice d'assouplissement :

« Assis(e) sur une chaise, les épaules relâchées et le menton rentré, réaliser des mouvements alternés entre flexion, extension dans un premier temps, puis réaliser des inclinaisons latérales et des rotations de la tête, dans un second temps, en maintenant les positions pendant quelques secondes. »



Photographie 10 : exercices d'assouplissements

Les exercices suivants ont pour but d'assouplir la partie rachis dorso-lombaire :

- Le 1<sup>er</sup> exercice :

« Le patient s'assoit à califourchon sur une chaise, un bâton maintenu à deux mains dans le haut du dos au-dessus des épaules. Une fois en place, il garde le dos droit, puis il s'incline le plus bas possible du côté droit puis du côté gauche en restant 15 secondes. Après ces deux mouvements, il retourne dans la position initiale et tourne le buste de chaque côté en maintenant le bassin immobile pendant

15 secondes aussi. Il faudra réaliser chaque exercice 5 fois de chaque côté sans bloquer sa respiration. »



Photographie 11 : exercices du rachis dorso-lombaire

- Le 2<sup>ème</sup> exercice :

« Le patient se positionne à quatre pattes. Une fois en position, alterner le dos rond avec le dos creux. Il faudra répéter l'exercice 10 fois. »



Photographie 12 : exercices du rachis dorso-lombaire

- Le 3<sup>ème</sup> exercice consiste en un renforcement du dos :

« Pour cela, le patient se couche avec un coussin sous le ventre, mains sous le front, coudes écartés. Une fois en position, il souffle tout en décollant le haut du buste du sol et en gardant la tête dans l'alignement du dos. Il faudra tenir 6 secondes et répéter 5 fois l'exercice. »



Photographie 13 : exercice du rachis dorso-lombaire

Une bonne alimentation peut avoir un impact positif sur les patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques.

D'après Singh<sup>18</sup>, l'obésité serait associée à une réponse inférieure au traitement anti-facteur de nécrose tumorale chez les patients atteints de maladies rhumatismales. Or la prévalence d'obésité chez ces patients est comprise entre 10 à 50%. Le pharmacien jouera donc un rôle primordial pour accompagner le patient vers une perte de poids grâce à des mesures hygiéno-diététiques pour lui permettre de mieux répondre au traitement anti-facteur de nécrose tumorale. De plus, certains régimes alimentaires comme le régime méditerranéen auraient un effet favorable sur l'inflammation<sup>158</sup> :

-Une alimentation riche en Oméga-3 par une consommation de poissons gras (saumon, hareng, thon...) ou par la consommation d'huiles végétales comme l'huile de colza ou l'huile de noix.

-Un apport en agents anti-oxydants comme la vitamine C, la vitamine E et les oligo-éléments (sélénium, cuivre, zinc...).

Cependant, la publication de Singh<sup>159</sup> montre un bénéfice lors d'un régime de suralimentation en oméga-3 mais celui-ci est non durable à l'arrêt de ce régime.

Pour aider le patient à avoir une alimentation équilibrée, le pharmacien pourra conseiller au patient de consulter un diététicien. Ce dernier pourra rééquilibrer son alimentation si besoin.

Comme nous l'avons dit précédemment, il est conseillé pour le patient d'arrêter sa consommation de tabac<sup>160</sup>. En effet, le tabac est connu pour être un facteur aggravant à long terme de l'évolution de la maladie. En cas de patient fumeur désireux d'arrêter de fumer, le pharmacien aura un rôle important

pour conseiller et accompagner le patient dans la prise en charge de l'arrêt du tabac.

Une proposition d'aide doit être adaptée à la demande du patient. Elle peut être divisée en différentes catégories.

- La première est un arrêt complet et immédiat du tabac.
- La seconde consiste en une réduction progressive de la consommation de tabac dans le but d'arrêter définitivement.
- Le troisième cas est un arrêt temporaire avec un potentiel objectif de devenir une étape vers un arrêt définitif.

Le pharmacien peut orienter le patient vers deux méthodes pour envisager d'arrêter de fumer, la première est à base de traitement nicotinique de substitution.

Ce traitement présente de nombreuses formes galéniques disponibles qui peuvent être adaptées aux besoins des différents patients.

Il est recommandé l'utilisation d'un patch associé à une forme orale, car cette combinaison présente de plus grandes chances de succès.

Le dosage des patchs doit être lié aux nombres de cigarettes fumées par jour par le patient et à l'heure de la prise de la première cigarette. La posologie de ce traitement est un patch par jour et qui sera retiré après 24h. Pour diminuer le risque d'irritation, il est important de varier les zones où le patient colle le patch (face externe du bras droite ou gauche, haut de la fesse...).



Photographie 7 : Dispositif à diffusion transdermique de nicotine

En début de traitement le patient doit pouvoir reconnaître les signes de surdosage et de sous dosage pour adapter le traitement.

Les signes de sous-dosage sont des troubles de l'humeur, de l'insomnie, de l'irritabilité, de l'anxiété, des difficultés à se concentrer, une augmentation de l'appétit, une fièvre, et une persistance de pulsion(s) à vouloir fumer, ou une prise persistante de cigarettes ...

Ces signes peuvent être compensés par une prise orale des traitements nicotiques de substitution, il existe des gommes, des pastilles, des sprays, des inhalateurs.



Photographie 8 : Pastille à sucer de nicotine

Les signes de surdosage (plus rares) sont palpitations, céphalées, bouche « pâteuse » (impression d'avoir trop fumé), diarrhées, nausées, sensations vertigineuses.

Le pharmacien peut conseiller le patient sur la préparation de son environnement pour augmenter ses chances de réussite, comme la suppression dans sa maison de toutes cigarettes, cendriers et briquets qui pourraient le tenter. Mais aussi de mobiliser la famille et les amis pour le soutenir dans sa démarche d'arrêter de fumer.

Ensuite pour résister à une envie de fumer, le patient doit se dire que cela est passager, l'envie de fumer ne dure que deux à trois minutes. Il peut s'occuper l'esprit le temps de l'envie en buvant un verre d'eau, se laver les dents, sortir se promener, préparer le repas. Penser aux bénéfices et s'énumérer les raisons qui l'ont poussé à arrêter. En dernier recours, de prendre un substitut nicotique par voie orale.

Le patient peut après se féliciter d'avoir surmonté une envie de fumer.

La seconde méthode repose sur un traitement à base du bupropion ou de la varénicline. Il est nécessaire d'orienter le patient vers son médecin traitant ou vers une consultation de tabacologie.

Les patients présentant une pathologie lourde comme la spondylarthrite ankylosante peuvent être orienter vers un tabacologue.

Les patients peuvent associer à leurs soins des thérapies à base d'eau comme la balnéothérapie, la cure thermale ou la cryothérapie du corps entier.

La balnéothérapie, réalisée dans un bassin chauffé permet de calmer les poussées inflammatoires par application de chaleur sur les articulations touchées pour soulager les douleurs. Les résultats peuvent être obtenus en associant des anti-inflammatoires non stéroïdiens sur les symptômes de la spondylarthrite mais une amélioration clinique en utilisation seule peut également être obtenue<sup>162</sup>.



Photographie 14 : Salle de balnéothérapie.

Les cures thermales peuvent être prescrites par un médecin généraliste ou par un médecin spécialiste<sup>163</sup>.

Cette pratique thérapeutique ancestrale est basée sur les travaux de Théophile Bordeu (1722-1776)<sup>164</sup>. Il existe plus de mille deux cents sources d'eau minérale répertoriées en France et toutes sont strictement contrôlées sur leur composition, leur qualité et leurs indications thérapeutiques.

Le thermalisme se définit par l'utilisation d'une eau issue de la source locale ayant ses propres caractéristiques définies par sa composition physico-chimique constante et sa concentration en minéraux. Elle ne doit pas être altérée par un traitement physique ou chimique. C'est un traitement naturel à visée thérapeutique qui, dans le cadre de la spondylarthrite, a pour but de diminuer les douleurs inflammatoires. Elle est centrée sur la santé globale du patient dans une perspective d'améliorer sa qualité de vie<sup>165</sup>.

Une cure thermale se déroule sous le contrôle d'un médecin thermal sur une durée de trois semaines. Le curiste doit se présenter à trois consultations médicales obligatoires : une au début de la période de cure, une au milieu et une dernière à la fin de la cure. Les consultations ont comme objectif de permettre au médecin de prescrire les soins thermaux en fonction de la pathologie à traiter, de l'âge, de l'état de santé et de l'aptitude du patient. Les eaux thermales peuvent être utilisées sous différentes formes (douche, bain, piscine) mais aussi associées à des boues pour être appliquées directement sur la peau (cataplasme).



Il existe la cryothérapie corps entier pour soulager les douleurs articulaires, elle peut être prescrite par un médecin généraliste, le rhumatologue ou par le kinésithérapeute mais il n'existe pas de prise en charge par l'assurance maladie.

« La cryothérapie corps entier consiste en une thérapie physique passive, de courte durée, à action systémique, avec des températures extrêmement basses. » Son action découle du principe « excitation – réaction – adaptation. L'application a lieu en chambre cryogénique, sous surveillance médicale»<sup>166</sup>.

Actuellement, les sociétés savantes n'ont pas statué sur l'indication de cette pratique, une conférence a eu lieu en 2006 consacrée à la cryothérapie du corps entier. Avant toutes séances, il faut s'assurer dans cette indication que toute contre-indication soit exclue<sup>167</sup>.

La liste des contre-indications absolues est la suivante<sup>168</sup> :

- Hypertension artérielle non traitée
- Infarctus du myocarde datant de moins de six mois
- Insuffisance respiratoire ou circulatoire décompensées
- Angor instable
- Stimulateur cardiaque
- Artériopathie périphérique (stades III et IV de Fontaine)
- Antécédent de thrombose veineuse
- Infection respiratoire aiguë fébrile
- Pathologie aiguë rénale ou urinaire
- Anémie importante
- Phénomènes d'allergie au froid
- Cachexie
- Épilepsie
- Infection cutanée bactérienne ou virale étendue, troubles de la cicatrisation
- Alcoolisme ou toxicomanie

La liste des contre-indications relatives est la suivante :

- Troubles du rythme cardiaque
- Insuffisance valvulaire
- Suites d'opération cardiaque
- Cardiopathie ischémique
- Syndrome de Raynaud

- Polyneuropathie
- Grossesse à partir du 4ème mois
- Vascularites
- Claustrophobie
- Hypothyroïdie
- Hyperhidrose

Le déroulement d'une cryothérapie du corps entier se déroule en comité réduit de deux à cinq personnes en maillot de bain traditionnel, avec des protections pour les extrémités, un masque et des chaussures solides.

Le corps doit être entièrement sec pour commencer la séance. La tension artérielle initiale avant l'exposition au froid ne doit pas dépasser les 160/100 mm Hg.

Les séances de cryothérapie du corps entier ont lieu une à trois fois par jour, avec un délai d'au moins 3 heures entre deux séances. En ce qui concerne la durée des séances, elle ne dure que trois minutes maximums. Tout est regroupé sous forme de cycles qui sont déterminés dès le début par la pathologie, son évolution et sa gravité<sup>169</sup>.

Les patients atteints de spondylarthrite ankylosante peuvent partir en vacances à l'étranger ou en mission de travail mais ils devront respecter quelques règles simples.

Quelles sont les mesures à prendre pour le traitement lorsque les patients vivent à l'étranger ? Beaucoup de Français, pour exercer leur profession, partent à l'étranger. Les études estiment qu'ils sont entre 1,5 et 2 millions de personnes<sup>170</sup> avec une augmentation en moyenne de + 0,6% par an<sup>171</sup>, sans prendre en compte les personnes faisant un déplacement professionnel de courte durée ou vivant à l'année sur deux pays. Il faut aussi prendre en compte les malades qui partent en vacances à l'étranger.

Le pharmacien souvent au courant des voyages par la discussion avec le patient ou bien en constatant certains achats de produits, peut facilement aborder le sujet et prévenir sur les conditions à remplir avant le voyage.

Les traitements par injection sous-cutanée doivent être toujours gardés à basse température entre + 2°C et + 8°C dans une petite mallette isotherme lors des différents trajets. Si la chaîne du froid n'est pas respectée, la qualité du produit sera impactée, ce qui le rendra donc inefficace. Il ne faut pas hésiter à montrer au patient les produits sensibles à la chaleur sur son ordonnance et à lui dire qu'en cas de doute, il peut se référer à la notice d'utilisation du produit. Ce sont des produits fragiles et onéreux.

Pour les transports aériens, le patient peut demander à les garder auprès de lui plutôt que de les laisser dans une soute où ces derniers risquent de se dénaturer.

Pour tous les médicaments et particulièrement les produits injectables, il est conseillé au patient de partir à l'étranger avec l'ordonnance originale et un certificat médical bilingue d'un médecin pour justifier le transport de ce traitement à l'étranger<sup>172</sup>.

De plus, il est conseillé de partir avec une carte européenne d'assurance maladie (CEAM). Elle facilite la prise en charge de soins médicaux dans les États de l'Union européenne/Espace économique européen (UE/EEE) ou en Suisse<sup>173</sup>. Elle atteste des droits de son titulaire à l'assurance maladie française lors de vacances ou d'un court séjour en Europe. Pour l'obtenir, il faut contacter la caisse d'assurance maladie et compter un délai de deux semaines. Elle permet au patient une prise en charge même dans un autre pays de l'union européenne pour la spondylarthrite ou pour tout autre soin<sup>174</sup>.

Les patientes sous traitement peuvent démarrer une grossesse en respectant quelques mesures supplémentaires.

La spondylarthrite ankylosante touche aussi bien les jeunes que les personnes âgées, les femmes en âge de procréer pourront être anxieuses à l'idée de vouloir un enfant. Le pharmacien peut rassurer les patientes qu'il n'y a pas d'interdiction dans l'absolu, qu'une grossesse en cas de spondylarthrite ankylosante se déroule normalement. Dans la majorité des cas, la gestation n'a aucun incident sur la pathologie mais elle peut être parfois responsable d'une amélioration ou *a contrario* d'une crise.

Dans tous les cas il est impératif pour la patiente de bien en parler avec son rhumatologue et son généraliste<sup>175</sup>, car de nombreuses thérapies sont contre-indiquées dès le début de grossesse mais peuvent être adaptées pour que la gestation se passe sans incident.

## 6- Les traitements symptomatiques

### 6.1- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens<sup>176</sup>

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibent la synthèse des prostaglandines en agissant sur les cyclo-oxygénases 1 et 2. Du fait de leur action sur les cyclo-oxygénases, les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont :

- Antipyrétiques,
- Antalgiques,
- Anti-inflammatoires et
- Antiagrégants plaquettaires.

Pour leur action anti-inflammatoire, ces médicaments seront toujours utilisés en première intention dans le but d'agir sur les symptômes de la maladie. La liste des médicaments utilisés dans la spondylarthrite est : l'acéclofénac, l'acide niflumique, l'acide tiaprofénique, le célécoxib (inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase 2), le diclofénac, l'étodolac, le flurbiprofène, l'ibuprofène, l'indométacine, le kétoprofène, le méloxicam, le naproxène, le piroxicam, le sulindac et le ténoxiam.

Dans le cadre de la spondylarthrite ankylosante, la voie d'administration est orale ou de façon moins fréquente, par voie rectale. Ces anti-inflammatoires non stéroïdiens sont utilisés en première intention dans les douleurs chroniques inflammatoires des maladies rhumatismales.



Photographie 15 : Médicaments contenant de l'ibuprofène.

### **6.1.1 Les contre-indications des anti-inflammatoires non stéroïdiens**

Les principales contre-indications des anti-inflammatoires non stéroïdiens à contrôler à l'officine sont les suivantes :

-Allergie à une des substances actives.

-Toute personne ayant déjà eu des crises d'asthme, des bronchospasmes, des rhinites aiguës ou des urticaires avec de l'aspirine ou d'autres médicaments de la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou apparentés (réactions croisées induites).

-Toute atteinte du système digestif par des ulcères gastro-duodénaux ou de l'intestin. Mais aussi les hémorragies ou les perfusions gastro-intestinales présentes ou antécédentes du système digestif par ces médicaments.

-Étant donné leurs toxicités hépatique et rénale, il y a contre-indication en cas d'insuffisance hépatique sévère et/ou d'une insuffisance rénale sévère.

-L'insuffisance cardiaque congestive avérée, la cardiopathie ischémique, l'artériopathie périphérique et/ou maladie vasculaire cérébrale sont des contre-indications liées à la toxicité rénale qui peut aggraver ces pathologies.

-Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont tous contre-indiqués pendant la grossesse, à partir du début du 6ème mois, soit à 24 semaines d'aménorrhée.

-Les médicaments suivants sont les seuls de cette classe thérapeutique à pouvoir être utilisés au cours de l'allaitement ; l'ibuprofène, le kétoprofène, le diclofenac, le flurbiprofène, le célécoxib.

-Chez l'enfant de moins de 15 ans, seul l'ibuprofène sous forme de suspension buvable et l'acide niflumique sous forme suppositoire sont utilisables.

### **6.1.2 Les effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens**

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être l'origine de différents effets indésirables, variés et fréquents. Mais ils peuvent aussi être responsables d'effets indésirables plus graves et plus rares.

Les effets indésirables les plus graves sont les suivants :

- La toxicité cutanée :

Les effets indésirables liés aux réactions cutanéomuqueuses et allergiques sont : le prurit, la dermatite, l'eczéma, l'érythème, la stomatite et les bronchospasmes mais également dans les formes

plus graves un œdème de Quincke ou un choc anaphylactique. Il existe également un risque de dermites graves comme les syndromes de Lyell ou Stevens-Johnson qui se définit par une dermatose bulleuse à l'aspect de brûlure de deuxième degré qui correspond à une nécrose cutanée, c'est une urgence.

Ces effets sont dus aux manifestations symptomatiques d'une allergie à la molécule liée à son mécanisme d'action, il est donc possible d'avoir des réactions croisées avec d'autres anti-inflammatoires sans parenté chimique.

- La toxicité rénale :

Cette atteinte rénale peut se classer en deux groupes, le premier : une atteinte rénale fonctionnelle et le deuxième : une atteinte rénale organique.

Dans *l'atteinte rénale fonctionnelle*, les prostaglandines rénales ont un rôle dans la perfusion sanguine au niveau du rein par une action sur le débit de filtration glomérulaire. De plus, elles jouent un rôle dans la régulation de la vasodilatation permettant un contrôle par rapport au système rénine-angiotensine qui est vasoconstricteur.

L'inhibition de la synthèse soudaine de ces prostaglandines par la prise du médicament va entraîner une diminution du débit de filtration glomérulaire et une augmentation de la vasoconstriction par le système rénine-angiotensine qui ne sera plus régulé par l'activité des prostaglandines.

Sous l'action d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, nous pouvons observer un risque d'insuffisance rénale dû à une diminution de l'élimination du sodium au niveau de l'anse de Henlé associée à une augmentation de la tension artérielle pouvant aggraver une insuffisance cardiaque déjà présente.

Cette insuffisance rénale fonctionnelle apparaît très tôt après la mise en place du traitement chez les personnes à risque, mais elle est réversible à l'arrêt du traitement.

Une *atteinte rénale organique* par néphropathie interstitielle aiguë pouvant conduire à une insuffisance rénale avec des cas de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique ou de nécrose papillaire.

Elle peut être d'origine immuno-allergique et laissera des séquelles c'est la néphropathie interstitielle aiguë sans syndrome néphrotique, elle survient en début de traitement. Par contre la néphropathie interstitielle aiguë avec syndrome néphrotique a une évolution favorable après l'interruption du traitement et survient après une prise médicamenteuse de plusieurs mois.

Les symptômes sont des douleurs lombaires et une hématurie suggérant une obstruction rénale urétérale. Une hypertension artérielle et une infection urinaire sont fréquentes.

Ces symptômes peuvent être accompagnés de manifestations allergiques avec fièvre et/ou un rash cutané mais sont plus rares.

- La toxicité cardiovasculaire :

La toxicité cardiovasculaire est liée à l'activité des anti-inflammatoires non stéroïdiens sur la fonction rénale. La rétention hydrosodée sur l'anse de Henlé peut entraîner un œdème des membres inférieurs, de l'hypertension artérielle ou une décompensation de l'insuffisance rénale. En plus, ces médicaments semblent susceptibles de favoriser des accidents thrombotiques : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral par une augmentation de la pression artérielle systolique.

Le célécoxib a un risque plus important que les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens au long cours sur la survenue d'un risque vasculaire de nécrose myocardique et d'accident vasculaire cérébral.

-La toxicité hépatique :

Une atteinte hépatique induite par les anti-inflammatoires non stéroïdiens est un effet indésirable rare. Elle est souvent accompagnée d'une augmentation des marqueurs biologiques pouvant induire une cytolyse hépatique, une cholestase dose-dépendante d'apparition tardive pouvant aussi apparaître lors d'association de médicaments hépatotoxiques comme le paracétamol.

Le mécanisme, non-dose dépendante, peut aussi être d'origine immuno-allergique et se manifeste en début de traitement.

Les symptômes d'atteinte hépatique sont une asthénie importante accompagnée de douleurs abdominales avec vomissement. Un dosage des marqueurs alanine aminotransférase (ALAT) et aspartate aminotransférase (ASAT) permettra de confirmer une atteinte hépatique. La prise en charge doit être faite en urgence.

- La toxicité digestive :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens présentent une toxicité digestive connue, toujours liée à leur action sur l'inhibition des prostaglandines.

Les prostaglandines ont un rôle protecteur au niveau de la barrière muco-épithéliale de l'estomac pour protéger les tissus de l'acidité. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens par leur inhibition provoquent une ischémie par vasoconstriction artérielle entraînant une diminution en apport sanguin aux niveaux des tissus digestifs. Ce ralentissement de la microcirculation digestive entraîne une stase qui va ralentir les échanges cellulaires avec une diminution des processus de réparation et va provoquer une baisse de la cicatrisation digestive sachant que les anti-inflammatoires non stéroïdiens aggravent les lésions pré-existantes. Cette toxicité est moins présente chez les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2.

En revanche, tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens présentent une toxicité gastrique intrinsèque par un effet irritatif local sur l'épithélium lors d'une prise par voie orale.

Cette toxicité ne se limite pas à la partie supérieure du tube digestif mais touche aussi les intestins.

Le mécanisme d'action est semblable à celui de l'estomac, avec diminution de la muqueuse intestinale entraînant une augmentation de sa perméabilité par un blocage de la phosphorylation oxydative et une inhibition de la cyclooxygénase<sup>177</sup>.

Tous ces effets qui découlent de l'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens rendent les intestins plus sensibles à tous germes se traduisant par des complications locales.

Les symptômes de ces toxicités peuvent commencer par des nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhées, flatulences, douleurs abdominales qui sont fréquents. Mais ils peuvent s'aggraver par des crampes abdominales, douleurs épigastriques puis donner des lésions gastroduodénales se traduisant par des gastrites, hémorragies gastro-intestinales, hématomèse, diarrhée hémorragique, melaena, ulcère gastro-intestinal, ulcère gastroduodéal, perforation ou hémorragie digestive.

- La toxicité du système nerveux :

Des signes neurologiques peuvent apparaître sous anti-inflammatoire non stéroïdien. Les plus fréquents sont les céphalées et les étourdissements. Le patient peut présenter également des vertiges et des acouphènes. De façon très rare, des cas de syndrome confusionnel, dépression, insomnie ont été rapportés.

### ***6.1.3 Les interactions médicamenteuses des anti-inflammatoires non stéroïdiens***

Il existe de nombreuses interactions médicamenteuses avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens :

#### *6.1.3.1 Les interactions médicamenteuses déconseillées*

- **Les anticoagulants oraux** : AVK, inhibiteur de la thrombine, inhibiteur direct du facteur Xa  
Les anti-inflammatoires non stéroïdiens par leur action sur la cyclo-oxygénase, ont un effet antiagrégant plaquettaire (même le célécoxib). Cette action potentialise l'effet des antiagrégants plaquettaires, elle augmente la toxicité hémorragique, donc les risques digestifs au niveau de la muqueuse gastroduodénale.  
En cas d'association la surveillance de la coagulation sera renforcée par des contrôles rapprochés de l'International Normalized Ratio.
- **Les antithrombotiques injectables** : héparine non fractionnée, héparines de bas poids moléculaires.



- **Les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens** : (y compris l'aspirine à dose élevée) avec un risque majoré d'ulcère et d'hémorragie digestive.

*Remarque* : Le pharmacien devra être particulièrement vigilant avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens en vente libre pour la prise en charge des douleurs légères à modérées, pour diminuer la fièvre, lors de rhinopharyngites, notamment avec les demandes d'ibuprofène.

*L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien pouvant être utilisé en automédication. Le pharmacien a un rôle important lors de la délivrance de toute cette classe thérapeutique que ce soit sur ordonnance ou en automédication.*

- **Le Lithium** : la toxicité rénale des anti-inflammatoires non stéroïdiens augmente la lithiémie à des concentrations toxiques. Si la prise concomitante des deux molécules ne peut être évitée alors une surveillance de la lithiémie et une adaptation de la posologie de lithium pendant et après l'arrêt de la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens sera nécessaire.
- **Le méthotrexate** : pris à une dose supérieure à 20 milligrammes par semaine est à déconseiller car l'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens sur les reins augmente la toxicité hématologique du méthotrexate.

#### 6.1.3.2 Les interactions médicamenteuses à prendre en compte

- **Les anticoagulants et les antiagrégants plaquettaires** : favorisent le risque hémorragique au niveau de la muqueuse digestive des anti-inflammatoires non stéroïdiens par leur action anticoagulante.

En cas d'association, une surveillance clinique et biologique étroite est recommandée.

- **La ciclosporine** : est un médicament néphrotoxique, il y a donc un risque de potentialisation d'effets néphrotoxiques.

En cas d'association, il est recommandé de prescrire à des doses inférieures les anti-inflammatoires non stéroïdiens et de surveiller la fonction rénale.

- **Le cobimétinib** : est un antinéoplasique et immunomodulateur, son association augmente les risques hémorragiques.

- **Les Diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II** : comme vu précédemment dans la toxicité rénale, les anti-inflammatoires non stéroïdiens entraînent une diminution de la filtration glomérulaire. Ce qui conduit à une insuffisance rénale aiguë lors de leur association.  
Il y a un risque de réduction de l'effet des médicaments antihypertenseurs comme les bêta-bloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.  
Il est vivement conseillé aux patients de surveiller régulièrement leur tension artérielle et de s'hydrater correctement. Ces effets sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement.
- **Le méthotrexate** : utilisé à faible dose (inférieure ou égale à 20 mg/semaine) présente un risque de toxicité hématologique lié à une diminution de son élimination rénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Pour surveiller le risque de la toxicité hématologique du méthotrexate, un contrôle hebdomadaire de la numération de la formule sanguine aura lieu les premières semaines de l'association.
- **Le pémétréxed** : sa toxicité provient de sa diminution d'élimination par la fonction rénale altérée par les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Une surveillance biologique de la fonction rénale sera mise en place.
- **Le tacrolimus** : ayant une toxicité rénale, le risque d'atteinte de la fonction rénale est potentialisé par une prise concomitante avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens.  
Une surveillance de la fonction rénale sera réalisée en début de traitement.
- **Le Ténofovir disoproxil** : est aussi un néphrotoxique notamment avec des doses élevées d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.  
Une surveillance de la fonction rénale sera nécessaire et importante.

#### 6.1.3.3 Les interactions médicamenteuses faisant l'objet de précautions d'emploi

- **L'acide acétylsalicylique à des doses anti-agrégantes** (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : possède une action de toxicité digestive similaire aux anti-inflammatoires non stéroïdiens et potentialise les risques d'ulcères et d'hémorragies digestives.

- **Les hyperkaliémiants** (dont le triméthoprim) : sont potentiellement létaux car les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent augmenter la concentration en potassium par une recapture du potassium au niveau du tubule distal.  
En cas d'association avec un médicament hyperkaliémiant une surveillance régulière de la concentration du potassium devra être introduite.
- **Les bêtabloquants** (sauf esmolol) peuvent être moins efficace lors d'une prise d'anti-inflammatoire non stéroïdien par l'inhibition des prostaglandines vasodilatatrices.
- **Le déférasirox** : est un traitement dans les bêta-thalassémies qui présente une majoration du risque d'ulcère et d'hémorragie digestive.
- **Les glucocorticoïdes** (sauf hydrocortisone) : présentent les mêmes effets indésirables que les anti-inflammatoires non stéroïdiens au niveau gastro-intestinal avec risque d'ulcère et d'hémorragie digestive.
- **Les héparines de bas poids moléculaire et apparentés, héparines non fractionnées** (à doses préventives) : augmentent le risque hémorragique par potentialisation de l'effet anti-agrégant des anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- **Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine** : présentent aussi un risque hémorragique qui sera potentialisé par les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- **Les médicaments mixtes adrénérgiques-sérotoninergiques** : associés aux anti-inflammatoires non stéroïdiens augmentent le risque hémorragique.

#### ***6.1.4 Grossesse et allaitement avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens***

Chez la femme, en cas de prévision d'une grossesse, il est important d'en informer son médecin car tous les anti-inflammatoires sont contre-indiqués chez la femme enceinte à partir du 6<sup>ème</sup> mois sans exception.

*-Lors du premier trimestre de grossesse, les études épidémiologiques ont mis en évidence une augmentation du risque de fausse couche, de gastroschisis (fermeture incomplète de la paroi abdominale) et de malformations cardiaques.*

Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est approximativement de 1,5% sachant que ce risque dépend de la dose et de la durée du traitement.

La prise d'un de ces médicaments ne doit se faire qu'en cas de nécessité et uniquement sur prescription médicale.

*-Lors du deuxième trimestre de grossesse, la prise de ces médicaments entraîne un risque de malformation cardiopulmonaire pour le fœtus par fermeture prématurée du canal artériel. Un risque d'hypertension artérielle pulmonaire et une atteinte de la fonction rénale peuvent également apparaître.*

Le traitement doit être pris uniquement sur avis du médecin et de façon ponctuelle.

*-Lors du troisième trimestre de grossesse, la prise d'un anti-inflammatoire non stéroïdien, même ponctuelle, est contre-indiquée.*

Une prise par mégarde à partir du 6<sup>ème</sup> mois de grossesse justifie une surveillance cardiaque et rénale fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. Cette surveillance sera à adapter en fonction de la demi-vie d'élimination de l'anti-inflammatoire ingéré.

En raison d'un passage dans le lait maternel, les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont déconseillés durant l'allaitement.



### **Conseils du Pharmacien d'officine**

Pour la toxicité digestive, le pharmacien peut conseiller le patient afin de limiter l'apparition des premiers symptômes et leurs évolutions à des stades plus graves, il est conseillé au patient de prendre le médicament en mangeant dans un premier temps (si forme orale).

Chez les personnes âgées ou chez les personnes présentant des antécédents de toxicité digestive avec cette classe de médicaments, une association avec des inhibiteurs des pompes à protons sera prescrite. En cas de symptôme fréquent, il est vivement conseillé au patient d'en parler à son médecin. Si les symptômes sont plus importants, une consultation urgente et un arrêt temporaire de ces médicaments sera imposés.

Attention aux formes effervescentes qui sont une source de sodium chez les personnes présentant déjà de l'hypertension artérielle.

## 6.2- Les glucocorticoïdes<sup>178</sup>

Les glucocorticoïdes ou anti-inflammatoires stéroïdiens sont des molécules de synthèse dérivées du cortisol. Le cortisol est synthétisé dans les glandes surrénales. Ils ont une activité anti-inflammatoire, anti-allergique et à forte dose immunosuppressive.

Lors d'une prise au long cours, les corticoïdes font partie d'une classe de médicaments avec de nombreux effets indésirables pouvant avoir un impact important sur la vie du patient. Dans la spondylarthrite ankylosante, ils seront instaurés lorsque les crises inflammatoires sont trop rapprochées.

La majorité des effets indésirables sont d'origine métabolique et beaucoup d'entre eux peuvent être atténués par des mesures hygiéno-diététiques.

Dans la spondylarthrite, ils sont administrés par voie locale en injection.



Photographie 16 : Médicament contenant un glucocorticoïde.

### **6.2.1 Les contre-indications des glucocorticoïdes à usage local**

Les principales contre-indications des glucocorticoïdes à contrôler à l'officine sont les suivantes :

- Les corticoïdes sont contre-indiqués avec les vaccins vivants atténués du fait de leur effet immunosuppresseur. Il est important de dire au patient qu'il doit toujours prévenir le professionnel de santé qui souhaite lui prescrire un vaccin, du traitement de corticoïdes instauré car la vaccination par des vaccins contenant des germes vivants atténués est contre-indiquée, le risque étant de développer la maladie contre laquelle il faut l'immuniser. Mais

aussi il faut l'informer d'éviter le contact avec des personnes atteintes de varicelle ou de rougeole en raison de son traitement immunosuppresseur vis-à-vis de ces maladies contagieuses.

- Le patient ne doit pas présenter de signe d'infection locale ou générale car l'action immunosuppressive du médicament risque d'aggraver l'infection.
- En cas de troubles sévères de la coagulation ou si le patient à un traitement anticoagulant
- Certaines spécialités contenant de l'alcool benzylique sont donc contre-indiquées chez les prématurés et les nouveau-nés.
- En cas de réaction à la substance active ou à l'un de ces excipients.

## **6.2.2 Les effets indésirables des glucocorticoïdes**

### 6.2.2.1 Les effets indésirables des glucocorticoïdes en usage local :

Les effets indésirables sont :

- Le point d'injection :

Il existe un risque d'infection au point d'injection par le mode action immunosuppresseur des corticoïdes. L'effet indésirable fréquemment observé est un flush (céphalée et bouffée vasomotrice) qui disparaît dans les 48h suivants l'injection.

Des réactions allergiques locales, incluant un angio-œdème, pouvant évoluer vers un stade général sont aussi observées.

- Les troubles musculaires et articulaires :

Les corticoïdes peuvent conduire à une perte des tissus musculaires, sous-cutanés et cutanés, ce qui va entraîner une atrophie localisée. La perturbation de ces tissus occasionne un risque de rupture tendineuse, pouvant apparaître, en cas d'administration localisée au niveau des tendons. L'apparition des arthrites aiguës à microcristaux (avec suspension microcristalline) de survenue précoce, avec un risque de calcifications locales est alors observée.

- La toxicité oculaire :

L'apparition de la vision floue peut arriver, cet effet indésirable nécessite une consultation ophtalmique pour écarter toute atteinte grave. Elles peuvent être un glaucome, une cataracte ou une lésion plus rare.

6.2.2.2 Les effets indésirables des glucocorticoïdes en usage systémique

Les corticoïdes dans la spondylarthrite ankylosante sont uniquement utilisés par injection locale, il existe quand même un risque faible de survenue d'effets indésirables systémiques. Malgré des concentrations plasmiqes faibles, la quantité administrée de la dose et sa fréquence d'injection peuvent augmenter cette concentration plasmatique et entraîner des effets indésirables systémiques.

- L'atteinte du système immunitaire :

Des chocs et des réactions anaphylactiques peuvent être induits, mais ils restent peu fréquents.

- Les troubles du métabolisme et de la nutrition :

Les glucocorticoïdes peuvent entraîner une rétention hydrique et sodique accompagnées d'une alcalose hypokaliémiant. Les glucocorticoïdes peuvent entraîner une hyperglycémie voire un diabète non insulino-dépendant.

- Les troubles endocriniens :

Il existe un risque peu fréquent de survenue de syndrome de Cushing et d'inhibition surrénalienne.

- Les toxicités cardio-vasculaires :

Les glucocorticoïdes vont créer un déséquilibre hydroélectrolytique et donc augmenter le risque d'arythmie, d'hypertension artérielle, d'embolie et de thrombophlébite.

- Les toxicités gastro-intestinales :

Un risque d'ulcère gastroduodéal, d'ulcération du grêle et d'hémorragie au niveau du tube digestif se manifestant par des brûlures digestives au niveau de l'estomac peut survenir.

- Les troubles neuropsychiatriques :

Fréquemment, nous pouvons retrouver une euphorie, une insomnie, une excitation. Plus rarement, nous retrouverons des accès d'allure maniaque, des états confusionnels...

- Les troubles musculosquelettiques :

Au niveau musculaire il existe un risque d'atrophie musculaire précédé par une faiblesse musculaire.

Au niveau osseux, il y a un risque d'ostéoporose, pouvant augmenter le risque de fractures pathologiques en particulier des tassements vertébraux. Mais aussi la possibilité d'une ostéonécrose aseptique des têtes fémorales peut apparaître.

- Les troubles cutanés :

Les troubles cutanés se manifestent par de l'acné, du purpura, des ecchymoses et des retards de cicatrisation ou des angio-œdèmes.

### **6.2.3 Les interactions médicamenteuses des glucocorticoïdes**

Les glucocorticoïdes en usage local ne présentent que peu d'interactions avec les autres médicaments. Par voie injectable locale ces interactions sont exceptionnelles dans les circonstances usuelles d'emploi. Ces risques exceptionnels sont à considérer en cas d'injections répétées et sur des périodes rapprochées de traitement dans le temps.

#### 6.2.3.1 Les interactions médicamenteuses déconseillées

Pour le Kenacort® et le Depo-medrol® :

- **L'acide acétyl salicylique à dose inflammatoire** (supérieure à un gramme par prise ou trois grammes par jour) : en association avec les glucocorticoïdes augmente le risque hémorragique. Les corticoïdes augmentent l'élimination de l'acide acétylsalicylique par la fonction rénale donc ils diminuent la concentration de l'acide acétylsalicylique pendant le traitement. Lors de l'arrêt des corticoïdes, il y a un risque d'augmentation de sa concentration par une diminution de son élimination qui était induite par ces derniers, qui sera à prendre en compte.

Uniquement le Depo-medrol® :

- **Les inhibiteurs des cytochromes CYP3A** : sont déconseillés avec les traitements de corticothérapie prolongés car ils entraînent une diminution de l'élimination hépatique provoquant



une augmentation des concentrations plasmiqes, donc un risque d'effets indésirables augmenté. L'association doit être évitée si possible, sauf si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques d'effets indésirables encourus par le patient.

- **Le mifamurtide** : est prescrit dans l'ostéosarcome non métastatique de haut grade résécable après une exérèse chirurgicale macroscopiquement complète, son efficacité risque d'être amoindri lors d'une association de ces médicaments.

Pour le Célestène®, le Diprostène®, l'Hydrocortancyl® :

- **Les inhibiteurs des cytochromes CYP3A** : sont déconseillés avec les traitements de corticothérapie prolongés car ils entraînent une diminution de l'élimination hépatique provoquant une augmentation des concentrations plasmiqes, donc un risque d'effets indésirables accru. L'association doit être évitée si possible, sauf si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques d'effets indésirables encourus par le patient.

- **Les médicaments torsadogènes** : peuvent entraîner l'apparition d'un trouble du rythme cardiaque par l'hypokaliémie induit par la prise de glucocorticoïdes.

L'association est déconseillée pour les médicaments suivants : astémizole, bépridil, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sparflouxacine, sultopride, terfénadine, vincamine. Il est préférable que le médecin choisisse des médicaments ne présentant pas de risque torsadogène.

#### 6.2.3.2 Les interactions médicamenteuses à prendre en compte

Pour le Célestène®, le Diprostène®, l'Hydrocortancyl® :

- **L'acide acétyl salicylique** : Les corticoïdes augmentent l'élimination de l'acide acétylsalicylique par la fonction rénale donc elle diminue la concentration de l'acide acétylsalicylique pendant le traitement. Lors de l'arrêt des corticoïdes, il y a un risque d'augmentation de sa concentration par une diminution de son élimination qui était induite par ces derniers.

Pour le Kenacort® et le Depo-medrol® :

- **Les médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes** : liés à l'hypokaliémie des glucocorticoïdes, il est important de corriger toute hypokaliémie avec l'association de ces médicaments et une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique sera mise en place.

Uniquement le Kenacort® :

- **Les inhibiteurs des cytochromes CYP3A** : sont déconseillés avec les traitements de corticothérapie prolongés car ils entraînent une diminution de l'élimination hépatique provoquant une augmentation des concentrations plasmiqes, donc un risque d'effets indésirables accru. L'association doit être évitée si possible, sauf si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques d'effets indésirables encourus par le patient.

Pour le Célestène®, le Diprostène®, l'Hydrocortancyl®, le Kenacort® et le Depo-medrol® :

- **Les médicaments hypokaliémians** (comme les diurétiques hypokaliémians seuls ou associés, les laxatifs stimulants, l'amphotéricine B (voie IV),) : par risque de majoration d'apparition d'une hypokaliémie, une surveillance sera mise en place et aussi lorsqu'une complémentation en potassium sera instaurée et corrigée si besoin.

- **Les digitaliques** : ont des effets indésirables pouvant être potentialisés en cas d'hypokaliémie. Une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique sera mise en place et si besoin une supplémentation en potassium pour corriger toute hypokaliémie sera apportée.

- **Les anticoagulants oraux** : peuvent être impactés par les corticoïdes sur leur métabolisme. Les corticoïdes du fait de leur toxicité sur le tube digestif peuvent entraîner une hémorragie au niveau de la muqueuse digestive aggravée par les anticoagulants oraux.

Lors d'un traitement d'anti-coagulant oral le patient devra surveiller son International Normalized Ratio si la prise de corticoïdes est à forte dose ou si la durée du traitement est supérieure à plus de 10 jours.

- **Les inducteurs enzymatiques** (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine) : augmentent leur élimination par le métabolisme hépatique, ce qui entraîne une diminution de l'efficacité des corticoïdes.

Une surveillance devra être mise en place pour adapter la posologie des corticoïdes et s'assurer de leur efficacité thérapeutique, puis d'une réduction de posologie après l'arrêt des inducteurs enzymatiques.

- **Les antidiabétiques** : devront être adaptés avec les corticoïdes, car ces derniers augmentent la glycémie. Les patients devront renforcer l'autosurveillance sanguine en début du traitement et adapter leur traitement avec l'accord du médecin pendant et après la prise de corticoïdes.
- **L'isoniazide** : associé aux corticoïdes. Les corticoïdes diminuent la concentration plasmatique de l'isoniazide. Une surveillance clinique et biologique sera mise en place en cas d'association.
- **Le cobimétinid** : est un antinéoplasique et immunomodulateur, son association augmente les risques hémorragiques.

#### 6.2.3.3 Les interactions médicamenteuses faisant l'objet de précautions d'emploi

Pour le Célestène®, le Diprostène®, l'Hydrocortancyl®, le Kenacort® et le Depo-medrol® :

- **Les antihypertenseurs** : risquent d'être moins efficaces car les glucocorticoïdes provoquent une rétention hydrosodée qui s'oppose à l'effet des antihypertenseurs.
- **Les interférons alpha** : risquent d'être inefficaces par l'inhibition liée au mode d'action immunosuppresseur des corticoïdes.

Pour le Kenacort®, Depo-medrol®, l'Hydrocortancyl® et l'Hexatrione :

- **Les Fluoroquinolones** : en association avec les corticoïdes augmentent leur risque d'effet indésirable lié à la rupture possible du tendon lors des traitements sur une longue durée. Une surveillance accrue des douleurs tendineuses et des risques de rupture tendineuse devra être mise en place.

Pour le Kenacort® et Depo-medrol® :

- **Les héparines** : du fait de leur action anticoagulante augmentent le risque hémorragique des corticoïdes.
- **Le praziquantel** : peut subir une diminution de sa concentration plasmatique.

Uniquement l'Hydrocortancyl®

- **Les curares non dépolarisants** : peuvent entraîner des risques de myopathie sévère, réversible après une longue période pouvant durer plusieurs mois.

#### **6.2.4 Grossesse et allaitement avec les glucocorticoïdes**

Les corticoïdes peuvent être prescrits pendant la grossesse, en surveillance de la balance bénéfiques/risques.

Malgré un passage transplacentaire, les données publiées dans les études épidémiologiques n'ont montré aucun risque malformatif par les corticoïdes chez la femme enceinte au premier trimestre de grossesse.

Lors de pathologie chronique nécessitant un traitement pendant toute la durée de la grossesse, un retard de croissance intra-utérine et des bas poids de naissance ont été rapportés.

Un impact sur la fonction surrénale fœtale et néonatale a été exceptionnellement rapporté. Par prévention une observation de la clinique (poids, diurèse) et biologique du nouveau-né sera mise en place.

Pour l'allaitement en cas de doses importantes et sur de longues périodes, l'allaitement est déconseillé à cause de son passage dans le lait.



#### **Conseils du Pharmacien d'officine**

Tous les autres effets indésirables sont classés dans les apparitions indéterminées.

Lors de la délivrance des corticoïdes, il est important de proposer les mesures suivantes pour limiter ces effets indésirables :

-Favoriser une alimentation pauvre en sucre rapide et en sel. En effet les corticoïdes favorisent la rétention d'eau et du sodium engendrant ainsi une augmentation de la tension artérielle, une hypokaliémie avec risque de torsade de pointe ainsi que des troubles métaboliques pouvant aller jusqu'à un diabète réversible.

-Favoriser une alimentation riche en protéines, en calcium et en vitamine D pour prévenir la fonte musculaire réversible et diminuer le risque d'ostéoporose parfois irréversible.

-Prendre le médicament le matin car les corticoïdes sont des excitateurs, de plus par leur toxicité gastro-intestinale, il est préférable de le prendre en mangeant pour éviter tout ulcère ou hémorragie gastrique.

Conseiller au patient d'alerter son médecin en cas d'apparition des symptômes suivants :

-Les corticoïdes peuvent favoriser des altérations physiques de façon fréquente comme un gonflement du visage et du buste (syndrome de Cushing), ou une apparition de taches cutanées violacées ou d'acné.

-En cas de céphalée anormale pouvant être le symptôme d'une hypertension intracrânienne.

-Si le patient se plaint d'une gêne oculaire, de vision floue, c'est un effet indésirable et le patient devra consulter un ophtalmologue. Pour écarter un risque de glaucome ou de cataracte une surveillance annuelle est recommandée lors de traitement au long cours.

Le pharmacien doit aussi prévenir qu'en cas d'arrêt brutal de traitement, le patient risque de présenter une exacerbation ou une récurrence de la maladie sous-jacente mais aussi un risque d'insuffisance surrénale aiguë. L'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien à des doses thérapeutiques supra-physiologiques (supérieures à 20 mg par jour de cortisol) peut aboutir à une insuffisance ou une atrophie surrénale. Les signes sont l'asthénie, l'anorexie, la perte pondérale associée à une hyponatrémie, une hyperkaliémie et une tendance à l'hypoglycémie. Il est donc important de suivre le protocole de diminution progressive des doses de corticoïdes établi par le médecin.

En cas de patient sportif<sup>179</sup>, il est important de le prévenir que la cortisone est une substance interdite en compétition qui peut rendre positif le contrôle de cette personne lors de tests anti-dopage. Si le patient est un sportif qui prépare une compétition, il peut déposer une demande auprès de l'organisateur car le code mondial antidopage peut reconnaître la nécessité de la prise du médicament. Pour cela le malade doit faire une demande d'autorisation d'usage à des fins thérapeutiques avec son médecin ; en conséquence il faut que le médecin ait écarté tous autres types de traitements possibles ne faisant pas appel à une substance ou une méthode interdite puis une justification répondant à la liste de vérifications d'une demande d'autorisation d'usage à des fins thérapeutiques. (Voir annexe 1)

### **6.3- Le Paracétamol**<sup>180</sup>

Le paracétamol est prescrit pour soulager les douleurs d'intensité légère à modérée ou en association avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens quand ces derniers ne suffisent plus seuls. Le paracétamol est une molécule bien connue et très bien tolérée, dont le risque le plus courant est une toxicité hépatique par un mésusage. En France les hospitalisations pour intoxication au paracétamol sont la première cause de greffe du foie en 2018<sup>181</sup>.

Il ne faut jamais prendre plus d'un gramme par prise chez l'adolescent et l'adulte de plus de 50 kilogrammes, chaque prise espacée d'au moins de 4 à 6 heures. De plus de ne jamais prendre plus de 3 grammes de paracétamol par jour, surtout chez le patient âgé de plus de 65 ans ou pour les insuffisants rénaux.

La dose quotidienne max est de 4 grammes pour 24 heures.



Photographie 17 : Médicaments contenant du paracétamol.

#### ***6.3.1 Les contre-indications du paracétamol***

Le paracétamol est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à un excipient et en cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère.

#### ***6.3.2 Les effets indésirables du paracétamol***

Les effets indésirables sont rares avec le paracétamol et très bien connus par l'agence nationale de la

santé et du médicament.

Les effets indésirables les plus graves sont les suivants :

- La toxicité hépatique :

L'atteinte du foie est la plus connue, entraînant une élévation des transaminases hépatiques pouvant altérer la fonction hépatique provoquant alors une insuffisance hépatique pouvant aller jusqu'à une nécrose hépatique. De fréquence indéterminée mais il existe un risque plus important chez les sujets à risque (insuffisance hépatocellulaire légère à modérée, insuffisance rénale sévère, alcoolisme chronique, déshydratation).

- La toxicité du système hématologique et du système lymphatique :

Ce risque peut se traduire de différentes manières comme une diminution des leucocytes par neutropénie, lymphopénie, agranulocytose ou par une atteinte de la lignée des globules rouges par une anémie hémolytique ou par une atteinte des plaquettes donnant une thrombopathie ou une thrombocytopénie. Elle peut aussi se traduire par une atteinte des cellules souches ou par une pancytopenie. Ces atteintes restent très exceptionnelles pour la thrombopénie, lymphopénie et neutropénie. Tandis que l'agranulocytose et l'anémie hémolytique sont de fréquences indéterminées.

- La toxicité vasculaire :

De fréquence indéterminée, il existe le risque de syndrome de Kounis. C'est un infarctus du myocarde allergique.

- La toxicité cutanée :

Des rares cas de prurit, d'érythème, de rash cutané ou d'urticaire peuvent apparaître. Leurs manifestations imposent l'arrêt du médicament. Dans les formes les plus graves qui sont très rares, l'atteinte cutanée peut être un syndrome de Stevens-Johnson. Ce qui impose une consultation médicale en urgence.

- La réaction immunitaire :

De rares cas de réaction d'hypersensibilité ont été rapportés comme le choc anaphylactique, l'œdème de Quincke. La présence de cette réaction impose l'arrêt définitif de ce médicament et une prise médicale en urgence.

### **6.3.3 Les interactions médicamenteuses du paracétamol**

Le paracétamol présente seulement des interactions médicamenteuses faisant l'objet de précautions d'emploi qui sont :

- **Les anticoagulants oraux** : La warfarine et les autres antivitamines K associés à une posologie maximale de paracétamol, augmentent le risque hémorragique. Un contrôle plus fréquent est recommandé avec une adaptation du traitement par le médecin pendant la prise concomitante ou à l'arrêt d'un de ces deux médicaments.
- **Les résines chélatrices** : doivent être prises à deux heures d'intervalle de tous autres médicaments, car elles diminuent l'absorption de tous les médicaments et modifient donc de leur efficacité.
- **Le flucloxacilline** : administré avec le paracétamol augmente le risque d'acidose métabolique. Ce risque est encore plus important chez les personnes présentant un risque de déficit en glutathion, telles les personnes souffrant d'une septicémie, d'une malnutrition, d'un alcoolisme chronique.
- **Les médicaments hépatotoxiques** : doivent être administrés avec précaution, car le paracétamol est hépatotoxique, l'effet indésirable hépatique a donc plus de risque de se produire.  
Il est important de faire attention aux médicaments potentiellement hépatotoxiques et aux inducteurs enzymatiques du cytochrome P450 comme les antiépileptiques, la rifampicine et l'alcool.  
Le risque est la production excessive du métabolite hépatotoxique du paracétamol et son accumulation s'il n'est pas correctement éliminé par l'organisme. C'est ce qui arrive lorsque la quantité de ce dernier dépasse les capacités de liaison au glutathion. L'antidote en cas d'intoxication au paracétamol est le N-acétyl-Cystéine.

### **6.3.4 Grossesse et allaitement avec du paracétamol**

Chez la femme enceinte le paracétamol peut être utilisé. De nombreuses données recueillies permettent d'indiquer que ce dernier n'a aucune toxicité malformative, ni aucune toxicité néonatale. Par mesure de précaution, le paracétamol sera utilisé si besoin mais à la dose efficace la plus faible possible, le moins longtemps possible et à la fréquence la plus faible possible lors d'une grossesse.



Lors de l'allaitement le paracétamol se retrouve à un dosage très faible dans le lait maternel et aucune signalisation n'a été faite entre ce dernier et des effets indésirables pendant son utilisation à dose thérapeutique. Par mesure de précaution, le paracétamol sera utilisé si besoin mais à la dose efficace la plus faible possible le moins longtemps possible et à la fréquence la plus faible possible.



### **Conseils du Pharmacien d'officine**

Le pharmacien doit être toujours vigilant sur chaque demande de paracétamol au comptoir :

-Si le patient présente une insuffisance rénale, une atteinte hépatique, si le patient souffre d'un déficit en glucose-6-phosphatedéshydrogénase, d'une anémie hémolytique, de déshydratation, de toxicomanie alcoolique ou de dénutrition chronique. Dans les cas précités, la prise de paracétamol doit être faite avec grande prudence car le un risque de toxicité hépatique est plus important.

Chez les patients atteints d'une maladie hépatique alcoolique non cirrhotique il est important de les prévenir car le risque de surdosage est plus important chez ces patients. Des précautions doivent être prises chez les patients présentant un alcoolisme chronique. Dans de tels cas, la dose ne doit pas dépasser 2 g par jour car il faut éviter l'association avec de l'alcool qui augmente la toxicité hépatique du paracétamol pendant le traitement.

-Les signes cliniques d'atteinte hépatique ne commencent généralement qu'après quelques jours et atteignent généralement leur apogée après 4-6 jours. Les premiers signes sont des vomissements, nausées et douleurs abdominales avec une augmentation des marqueurs hépatiques Alanine-Aminotransférase et Aspartate-Aminotransférase et une augmentation de la bilirubine non conjuguée (ce qui conduit à une coloration jaune de la peau et du blanc des yeux). Ces signes peuvent évoluer rapidement vers un état de coma puis de décès du patient. L'antidote, le N-acétyl-Cystéine doit être administré dès que possible.

-Le pharmacien doit avertir sur la présence de sel de sodium dans les formes effervescentes lors de patients souffrant de maladies cardio-vasculaires mais aussi lors de la prise de corticoïdes chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante.

-Il faudra être attentif à l'association d'autre médicament contenant du paracétamol. Il faut que

le pharmacien pense toujours à signaler le paracétamol présent dans les spécialités sur ordonnance comme Lamaline®, Ixprim®, Doliprane-Codéiné® ou vendu sans ordonnance comme le Fervex®, Doliprane®, Dafalgan®...

- Il est important de toujours rappeler la posologie du médicament.

## 6.4- Les antalgiques opiacés<sup>182</sup>

Les antalgiques de palier 2 comme la codéine et le tramadol sont utilisés dans les douleurs modérées à sévères.

Le tramadol est un antalgique central à double action :

-une action opioïde exerce un effet antalgique central en inhibant la transmission nociceptive activée par le cytochrome CYP2D6.

-un effet monoaminergique par inhibition de la recapture neuronale de la sérotonine et de la noradrénaline.



Photographie 18 : Médicaments contenant des opiacés.

La codéine est un dérivé semi-synthétique de la morphine mais avec une puissance d'action entre 5 et 10 fois plus faible que celle de la morphine. Son délai d'action est de 30 à 60 minutes et sa durée d'efficacité est d'environ 4 heures. La codéine est une prodrogue, ses propriétés antalgiques résultent de sa transformation en morphine dans le foie par le cytochrome CYP2D6.

Ces dérivés opiacés sont le traitement symptomatique de dernier recours dans la spondylarthrite ankylosante lorsque toutes les autres options thérapeutiques se montrent insuffisantes ou trop toxiques par leurs effets indésirables.

La posologie de ces deux molécules doit être adaptée à l'intensité de la douleur et à la sensibilité individuelle de chaque patient. La posologie minimale efficace doit généralement être utilisée.

La posologie minimale du tramadol lors des douleurs aiguës est de 100 mg la première prise

suivie de 50 ou 100 mg toutes les 4-6 heures en fonction de la douleur sans dépasser 400 mg par 24 heures chez l'adulte. La posologie minimale de la codéine est de 30 mg à 60 mg par prise renouvelable tous les 6 heures si nécessaire sans dépasser 180 mg par jour. En cas de douleur de plus grande intensité la posologie maximum est de 240 mg pour 24 heures chez l'adulte.

#### **6.4.1 Les contre-indications des antalgiques opiacés**

Les principales contre-indications des opiacés à contrôler à l'officine sont les suivantes :

Le tramadol présente les contre-indications suivantes :

- Enfant de moins de quinze ans.
- Hypersensibilité à la substance active.
- Dans le cas d'une insuffisance respiratoire sévère.
- Chez les patients traités par des inhibiteurs de la monoamine oxydase et pendant les quatorze jours précédents.
- En cas d'épilepsie non contrôlée par un traitement.
- Intoxication ou surdosage avec des sédatifs, ivresse aiguë.
- Dans le traitement de sevrage des toxicomanes.

La codéine présente les contre-indications suivantes :

- Chez l'enfant de moins de douze ans.
- Chez tous les patients de moins de 18 ans après amygdalectomie et/ou adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil.
- Hypersensibilité à la substance active.
- Chez les patients asthmatiques et insuffisants respiratoires, étant donné l'effet dépresseur de la codéine sur les centres respiratoires.
- Chez les patients ayant une insuffisance hépatique.
- Chez les patients traités par des inhibiteurs de la monoamine oxydase et pendant les quatorze jours précédents.
- Chez les patients avec une toux asthmatique mais aussi en cas d'insuffisance respiratoire.
- Elle est aussi contre-indiquée au cours de l'allaitement.
- Chez les patients connus pour être des métaboliseurs CYP2D6 ultra-rapides par risque de surdosage.

## **6.4.2 Les effets indésirables des antalgiques opiacés**

### 6.4.2.1 Les effets indésirables du tramadol

Le tramadol présente de nombreux effets indésirables, les effets classés très fréquents et fréquents sont :

- Des vertiges, céphalées et somnolence par son action sur le système nerveux.
- Au niveau gastro-intestinal le patient peut présenter des nausées, vomissements, constipation et sècheresse buccale.
- Une asthénie peut apparaître liée par l'action myorelaxant du traitement.
- Une hyperhidrose.

Il existe des effets indésirables plus rares comme :

- Les réactions allergiques à la substance active.
- Des troubles psychiques ; hallucination, troubles du sommeil, délire, anxiété et cauchemars.

Ainsi que des troubles de l'humeur, des modifications des capacités cognitives et sensorielles. Des cas d'abus, de dépendance et des cas de syndromes de sevrage sont possibles avec le tramadol.

-Des paresthésies, tremblements, convulsions, contractions musculaires involontaires peuvent survenir, de par son action abaissant le seuil épileptogène.

- De rares cas de modification de l'appétit ont été signalés.
- Des affections visuelles comme le myosis, la mydriase peuvent être présentes.
- Un risque de bradycardie
- Une dépression respiratoire, une dyspnée peuvent survenir due à l'effet myorelaxant sur le muscle respiratoire.

### 6.4.2.2 Les effets indésirables de la codéine

La codéine présente les mêmes effets indésirables que les autres opiacés mais contrairement à eux, ils sont plus rares et modérés aux doses thérapeutiques.

#### - La toxicité du système nerveux :

La codéine peut entraîner un état de somnolence voir de sédation, des vertiges, des états euphoriques.

#### - La toxicité respiratoire :

Les opiacés sont des dépresseurs du centre respiratoire. De ce fait, la codéine provoque des dépressions respiratoires, des bronchospasmes.

- La toxicité gastro-intestinale :

La prise d'opiacés peut entraîner différents effets indésirables sur le système digestif comme des nausées, vomissements et de la constipation.

- La toxicité cutanée :

La dermatite allergique est un effet indésirable des opiacées.

- La toxicité hépato-biliaire :

Chez le patient cholécystectomisé, la codéine peut provoquer un syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi. Cependant cet effet indésirable reste très rare.

### **6.4.3 Les interactions médicamenteuses des antalgiques opiacés**

Lors de leur délivrance, le pharmacien doit s'assurer de l'absence d'interactions médicamenteuses avec l'alcool, les agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) et les morphiniques antagonistes partiels (naltrexone, nalméfène) pour la codéine et le tramadol.

#### *6.4.3.1 Les interactions médicamenteuses du tramadol*

##### *6.4.3.1.1 Les interactions médicamenteuses déconseillées*

- **Les agonistes-antagonistes morphiniques** (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) : par leurs liaisons compétitives des récepteurs identiques au tramadol, ils diminuent l'action antalgique du médicament mais augmentent le risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.
- **L'alcool** : potentialise l'effet sédatif du tramadol. Cette altération de la vigilance rend la conduite de véhicules et l'utilisation de machines plus dangereuses.

Attention à ne pas prendre de boisson alcoolisée mais aussi d'autres médicaments contenant de l'alcool.

- **La carbamazépine** : est un puissant inducteur enzymatique, il accélère la transformation du tramadol en métabolite inactif. La prise concomitante ou antérieure de carbamazépine réduit l'effet antalgique du tramadol.
  
- **Les inhibiteurs monoamine oxydase réversible A** : présentent un risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique par inhibition de la recapture neuronale de la sérotonine et de la noradrénaline lors d'une prise concomitante de tramadol. Ce syndrome est possible si la prise de tramadol précède de moins de quatorze jours une prise d'inhibiteur de la monoamine réversible A.  
 Le syndrome sérotoninergique se manifeste par de la diarrhée, de la tachycardie, des sueurs, des tremblements, de la confusion voire le coma.  
 En cas d'association inévitable, une surveillance clinique sera mise en place ainsi qu'une posologie progressive commençant aux doses minimales recommandées.
  
- **Les morphiniques antagonistes partiels** : par leur action antagoniste, ils diminuent l'effet antalgique du tramadol.
  
- **La naltrexone** : est utilisée dans le cadre de la désintoxication alcoolique, après la période de sevrage. C'est un antagoniste des opiacées en bloquant les récepteurs normalement stimulés. Ce qui conduit à une baisse de l'effet antalgique. Le médecin peut juger nécessaire d'augmenter les doses du tramadol lors de la prise de naltrexone.
  
- **L'oxybate de sodium** : est un dépresseur central utilisé pour réduire la somnolence diurne. L'association conduit à une diminution de la vigilance, ce qui altère grandement la vigilance et l'utilisation de machines ainsi que la conduite de véhicules.

#### *6.4.3.1.2 Les interactions médicamenteuses à prendre en compte*

- **Les autres analgésiques morphiniques agonistes, antitussifs morphine-like** (dextrométhorphane, noscapine, pholcodine), antitussifs morphiniques vrais (codéine, éthylmorphine) : l'association de deux analgésiques morphiniques agonistes augmente fortement l'effet indésirable de dépression respiratoire pouvant conduire au décès de la personne en cas de surdosage.
  
- **Les autres médicaments abaissant le seuil épileptogène** : augmentent le risque de convulsion.

- **Les autres médicaments sédatifs** : majorent le risque de dépression centrale conduisant à un état de somnolence, de sédation, de vertige, ce qui altère grandement la vigilance et l'utilisation de machines et la conduite de véhicules.
- **Les benzodiazépines et apparentés** : l'association de deux médicaments déprimeurs du centre respiratoire augmente fortement le risque de dépression respiratoire pouvant conduire au décès de la personne en cas de surdosage.
- **Les barbituriques** : l'association de deux médicaments déprimeurs du centre respiratoire augmente fortement le risque de dépression respiratoire pouvant conduire au décès de la personne en cas de surdosage.
- **Les inhibiteurs de la monoamine oxydase B** : présentent un risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique par inhibition de la recapture neuronale de la sérotonine et de la noradrénaline lors d'une prise concomitante de tramadol ou lors d'une prise précédente de quatorze jours d'inhibiteur de la monoamine réversible B.  
Le syndrome sérotoninergique se manifeste par de la diarrhée, de la tachycardie, des sueurs, des tremblements, de la confusion voire le coma.  
En cas d'association inévitable, une surveillance clinique sera mise en place et une posologie progressive commençant aux doses minimales recommandées.
- **La venlafaxine** : présente un risque d'apparition de convulsions et/ou d'un syndrome sérotoninergique.
- **Le bupropion** : est un médicament abaissant le seuil de convulsion, l'association avec le tramadol augmente le risque de convulsion.
- **L'ondansétron** : est utilisé comme antiémétique dans le cadre d'une chimiothérapie. Son effet est diminué lors de son association avec le tramadol, tandis que le tramadol de son côté a son effet antalgique et sa durée d'action diminués.

#### *6.4.3.1.3 Les interactions médicamenteuses faisant l'objet de précautions d'emploi*

- **Les antivitamines K** : utilisés comme anticoagulants, leurs effets sont augmentés lors de l'association avec le tramadol. Il y a donc un risque hémorragique.



En cas d'association la surveillance de la coagulation sera renforcée par des contrôles plus proche du dosage de l'international Normalized ration. La posologie de l'antivitamine K sera adaptée pendant et après le traitement à base de tramadol.

#### 6.4.3.2 Les interactions médicamenteux de la codéine

##### *6.4.3.2.1 Les interactions médicamenteuses déconseillées*

- **Les agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) :** par leurs liaisons compétitives sur les récepteurs identiques à la codéine, ils diminuent l'action antalgique du médicament mais augmentent le risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.
- **L'alcool :** potentialise l'effet sédatif de la codéine. Cette altération de la vigilance rend la conduite de véhicules et l'utilisation de machines plus dangereuses.

Attention à ne pas prendre de boisson alcoolisée mais aussi d'autres médicaments contenant de l'alcool.

- **La naltrexone :** est utilisée dans le cadre de la désintoxication alcoolique, après la période de sevrage. C'est un antagonisme des opiacées qui en bloquant les récepteurs normalement stimulés, conduit à une baisse de l'effet antalgique. Le médecin peut juger nécessaire d'augmenter les doses de la codéine lors de la prise de naltrexone.

##### *6.4.3.2.2 Les interactions médicamenteuses à prendre en compte*

- **Les autres analgésiques morphiniques agonistes** (alfentanil, dextromoramide, dextropropoxyphène, dihydrocodéine, fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone, péthidine, phéno-péridine, rémifentanil, sufentanil, tramadol), antitussifs morphine-like (dextrométhorphan, noscapine, pholcodine), antitussifs morphiniques vrais (codéine, éthylmorphine), benzodiazépines, barbituriques, méthadone : l'association de deux analgésiques morphiniques agonistes augmentent fortement l'effet indésirable de dépression respiratoire pouvant conduire au décès de la personne en cas de surdosage.
- **Les autres médicaments sédatifs** (dérivés morphiniques : analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines (méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H<sub>1</sub> sédatifs, antihypertenseurs centraux,

baclofène et thalidomide : majorent le risque de dépression centrale conduisant à un état de somnolence, de sédation, de vertige. Ces associations altèrent grandement la vigilance et l'utilisation de machines et la conduite de véhicules.

#### **6.4.4 Grossesse et allaitement avec des antalgiques opiacés**

Durant la grossesse<sup>183</sup>, de préférence le tramadol ne doit pas être utilisé par manque de preuves assurant la sécurité de son emploi puisque ce dernier passe la barrière placentaire. Il n'augmente pas le risque malformatif malgré les pictogrammes, le pharmacien peut rassurer la femme enceinte sur l'absence du risque de malformation et lorsque le prescripteur maintient son traitement.

Pendant la période post-partum, l'utilisation du tramadol par voie orale est possible chez la femme qui allaite.

Au-delà des quatre premiers jours post-partum, un autre antalgique mieux documenté sera conseillé par principe de précaution.

Le tramadol peut être administré chez la femme allaitante sur une courte durée de l'ordre de deux à trois jours et à la posologie thérapeutique la plus basse possible.

La codéine<sup>184</sup> peut être envisagée à la dose efficace la plus faible au cours de la grossesse quel que soit le terme. Lors d'une prescription le pharmacien doit rappeler à la patiente d'en informer son médecin le plus rapidement possible pour qu'il tienne compte de l'action morphino-mimétique de la codéine (risque de dépression respiratoire chez le nouveau-né).

Pendant l'allaitement, la codéine passe dans le lait maternel. De par un métabolisme hépatique immature chez le nouveau-né, un risque de surdosage est à craindre.

La codéine est contre-indiquée pendant l'allaitement.

En ce qui concerne l'allaitement, la pratique recommande des antalgiques non opioïdes de préférence et si cela n'est pas possible d'utiliser le tramadol.



#### **Conseils du Pharmacien d'officine**

Le pharmacien doit apporter les conseils supplémentaires suivants dès la prescription d'antalgiques :

-La codéine est souvent associée avec du paracétamol, le patient devra faire attention si d'autres spécialités prescrites contiennent du paracétamol, (voir la partie sur le paracétamol précédent).

-De par leurs effets indésirables de nausées, vertiges et de sédation, il est conseillé de prendre la première prise d'opiacé le soir au coucher afin que le patient puisse savoir s'il supporte le médicament sans impacter sa journée.

-La consommation d'alcool amplifie les effets indésirables de ces médicaments.

-Le patient devra être particulièrement attentif en cas de conduite d'engin ou d'utilisation de machines car le risque de somnolence et de baisse de vigilance sont augmentés. (Signalement de niveau 2 sur les médicaments à base de codéine et de tramadol).

-Tous les opiacés entraînent un risque de constipation, pour prévenir cet effet indésirable, il est recommandé de manger des fibres et de bien s'hydrater.

-Prévenir que ces médicaments s'accompagnent d'un syndrome de sevrage lors de leur arrêt brutal. Il est donc important d'arrêter le traitement progressivement avec l'accord du médecin.

Attention au surdosage car un effet de dépendance existe et peut ensuite entretenir la douleur par une dépendance physique et psychique. Il est donc important de respecter les doses prescrites par le médecin et le patient doit consulter plutôt que d'augmenter la posologie lui-même lors de douleurs persistantes.

C'est pour cela le médecin réévalue les intérêts du traitement à chaque rendez-vous. Le pharmacien doit rappeler au patient de toujours bien signaler son traitement à base d'opiacés pour éviter une prescription de molécule non appropriée par un médecin non alerté sur le traitement en cours et pouvant contenir de la codéine (sirop antitussif).

## 7- Traitements chroniques

### 7.1- Methotrexate<sup>185,186</sup>

Le méthotrexate est un médicament utilisé hors autorisation de mise sur le marché dans le cadre de la spondylarthrite ankylosante, il a été très utilisé avant l'arrivée des anti-facteurs de nécrose tumorale.

Le méthotrexate est un cytostatique de la classe des antimétabolites. Il appartient à la famille des anti-folates.

Le méthotrexate est un analogue structural qui inhibe de manière compétitive l'activité de l'enzyme dihydrofolate réductase induisant une carence en acide tétrahydrofolique.

Ce dernier est un cofacteur nécessaire à la synthèse des bases puriques (adénine, guanine) et de la thymidine (base pyrimidique) aboutissant à un défaut de synthèse de l'ADN et un blocage du cycle cellulaire. Son effet est plus marqué sur les cellules ayant un cycle de réplication élevé comme les cellules immunitaires qui sont à l'origine de l'inflammation chronique de la spondylarthrite ankylosante.



Photographie 19 : Médicaments à base de méthotrexate.

#### **7.1.1 Les contre-indications du méthotrexate**

Les principales contre-indications du méthotrexate à vérifier à l'officine sont les suivantes :

- Hypersensibilité à la substance active.
- Si la fonction hépatique présente des taux de bilirubine supérieurs à 5 mg/dl (85,5 µmol/l).
- L'alcool est contre indiqué car il potentialise la toxicité hépatique du méthotrexate.
- Insuffisance rénale, la posologie doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine. En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min), le méthotrexate

est strictement contre-indiqué.

-Dyscrasies sanguines préexistantes telles qu'hypoplasie de la moelle osseuse, leucopénie, thrombocytopénie ou anémie importante ;

-En cas d'infections aiguës ou chroniques graves telles que tuberculose ou infection à VIH car le méthotrexate impacte les lignées cellulaires impliquées dans l'immunité.

-Le passage dans le lait maternel est important, il représente donc un risque pour l'enfant. Le méthotrexate est contre-indiqué pendant l'allaitement.

-Présence d'ulcères dans la cavité buccale ou ulcère gastro-intestinal actif connu. La prise de ce médicament peut aggraver les ulcères déjà présents.

-La vaccination concomitante avec le vaccin anti-*amari* est contre-indiquée.

### ***7.1.2 Les effets indésirables du méthotrexate***

Le méthotrexate présente de multiples effets indésirables étant donné son mode d'action. Ce dernier est à l'origine de toxicité dose-dépendante impactant les cellules à prolifération rapide provoquant des effets indésirables sur la lignée cellulaire des myéloïdes, sur les tissus de la muqueuse digestive, hépatique et rénale.

Tandis que ses autres effets indésirables sont non-dose dépendante et ne dépendent pas de son mécanisme d'action telle : la photosensibilisation ou la toxicité pulmonaire, mais dépendent de la durée d'exposition du patient au traitement.

#### **La toxicité hématologique et du système lymphatique :**

L'atteinte de la lignée cellulaire des myéloïdes est due à une concentration sanguine élevée de ce médicament soit par un surdosage soit par une diminution de son élimination par l'organisme.

Les complications sont une atteinte des érythrocytes, des plaquettes et des leucocytes.

Pour éviter toute anémie, agranulocytose, thrombopénie, leucopénie ou pancytopenie, une numération de la formule sanguine hebdomadaire est réalisée pendant les 3 premiers mois jusqu'à une posologie fixe du traitement puis le contrôle sera effectué de façon mensuelle.

Les symptômes pouvant permettre de suspecter une myélo-suppression sont :

-Les signes d'anémies entraînant un essoufflement à l'effort et/ou au repos, une fatigue importante, du sang dans les selles.

-Les signes de thrombocytopenie entraînant l'apparition d'ecchymoses, un saignement des gencives.

-Les signes d'atteintes des leucocytes telle une fièvre isolée ou associée à des symptômes généraux d'infections (sueur, frissons, maux de gorge) et/ou avec un des signes suivants : brûlures

urinaires, douleurs abdominales, diarrhées, plaies, abcès dentaire imposent un appel urgent du patient au médecin ou aux urgences.

Avant toute mise en place de traitement par méthotrexate, il est important de s'assurer que le patient ne présente aucune infection sinon cette dernière doit être traitée avant l'initialisation du traitement.

- La toxicité digestive :

Le méthotrexate présente une toxicité gastro-intestinale entraînant souvent des symptômes très douloureux pouvant devenir une toxicité dose-limitante par son mécanisme d'action impactant les cellules épithéliales à division cellulaire rapide. Les signes d'alerte seront des vomissements, des diarrhées ou une stomatite qui imposera un arrêt du traitement et une consultation d'urgence. Pour ne pas aggraver les risques de toxicité gastro-intestinale, il est important de limiter la posologie du méthotrexate à 20 mg par semaine.

Pour diminuer sa toxicité gastro-intestinale, il est conseillé d'éviter si possible de prendre d'autres médicaments ayant la même toxicité (comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens).

Pour prévenir l'apparition des stomatites, un bilan bucco-dentaire peut être réalisé avant de débiter le traitement.

Une bonne hygiène dentaire est nécessaire avec l'utilisation d'une brosse à dent souple et d'un dentifrice non mentholé, non abrasif (blancheur) avec une protection pour gencives fragiles en cas de sensibilité de ces dernières ce qui est assez fréquent.

L'utilisation d'un stick à lèvres avec un indice solaire est recommandée pour hydrater les lèvres mais aussi pour protéger du soleil qui fragilise la barrière cutanée.

En cas de sécheresse buccale, le patient peut boire plusieurs fois par jour de petites gorgées ou utiliser un substitut salivaire.

La prise doit se faire au cours d'un repas pour diminuer cette toxicité gastro-intestinale mais il faut aussi éviter d'ingérer de la nourriture irritante comme les plats trop chaud, trop froid, les aliments trop gras, les aliments épicés, l'alcool, le café, le thé, les sodas ainsi que les jus d'agrumes.

Les aliments comme les noix et le gruyère ainsi que la peau des fruits (tomate...) favorisent les aphtes et sont donc déconseillés aussi, pour éviter le risque de stomatite.

En cas de nausées le patient doit en parler avec son médecin, puisque ce dernier peut prescrire de puissants antiémétiques pouvant améliorer le confort du patient en diminuant ou en supprimant cet effet indésirable.

- La toxicité rénale :

La toxicité rénale par le méthotrexate peut être due à cause d'une diminution de son élimination pouvant entraîner les autres toxicités dose-dépendante par une insuffisance rénale ou par une interaction médicamenteuse.

Une insuffisance rénale aigüe réversible peut apparaître pouvant entraîner une hospitalisation du patient. La cause est due au méthotrexate et à son métabolite cristallisant à cause d'une concentration plasmatique élevée et d'un pH urinaire acide entraînant une nécrose tubulaire.

Un bilan rénal pour doser la créatinine est réalisé avant la mise en place du traitement puis une surveillance sera effectuée de façon mensuelle<sup>187</sup>.

Il est important de bien s'hydrater pour diminuer la toxicité gastro-intestinale mais aussi assurer à l'organisme une bonne fonction rénale qui favorisera l'élimination et limitera un surdosage du méthotrexate.

- La toxicité hépatique :

La toxicité hépatique la plus fréquente sous méthotrexate est une cytolysé hépatique qui reste réversible et disparaît donc à l'arrêt du traitement. Le traitement peut être prescrit de nouveau par le rhumatologue à une posologie plus faible après la récupération hépatique.

Avant toute prescription un bilan hépatique sera réalisé pour une surveillance des transaminases aspartate aminotransférase et alanine aminotransférase puis réalisé de manière mensuelle pour prévenir toute apparition d'ictère, de cirrhose, fibrose et d'hépatite cytolytique.

La consommation d'alcool pendant la prise de méthotrexate peut potentialiser la toxicité hépatique, elle est fortement déconseillée.

- La toxicité cutanée :

Le méthotrexate présente plusieurs toxicités cutanées, les plus graves des manifestations cutanées imposent l'arrêt immédiat du traitement, dès l'apparition des premiers signes de rash, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité. Si les symptômes évoluent en un syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson alors une consultation médicale d'urgence est nécessaire. Le patient doit directement être transporté à l'hôpital lors d'apparition de nécrolyse épidermique toxique ou de formation érythémateuse polymorphe de la peau avec nécrose de cette dernière donnant l'aspect de brûlure sur une partie variable du corps. Elle est indépendante de l'âge du patient et de la dose du traitement.

Une photosensibilisation peut apparaître, il est important de toujours conseiller une protection solaire d'indice 50 et une crème hydratante pour prévenir ces effets indésirables et limiter l'exposition

solaire le plus possible. Conseiller d'utiliser lors de sortie en extérieur des vêtements à manches longues et à col, des pantalons et de porter un chapeau.

Pour les éruptions cutanées, une hygiène à base de produit doux est recommandée comme les shampoings doux, les savons sans savon. Se sécher en tapotant avec une serviette plutôt que de frotter.

Pour les peaux très sensibles, une lessive de mauvaise qualité peut irriter la peau via les vêtements.

- L'augmentation des risques infectieux :

Le méthotrexate est responsable d'une diminution des défenses immunitaires pouvant augmenter le risque d'infection pulmonaire par des souches bactériennes opportunistes telles *Pneumocystis carinii*, et conduire à un décès. Tout signe de toux accompagnée de fièvre, dyspnées, hypoxémie doit nécessiter une consultation pour un avis médical avec un examen approfondi de façon à pouvoir déceler tout risque de présence d'une lésion pulmonaire rapidement.

### **7.1.3 Les interactions médicamenteuses du méthotrexate**

Le méthotrexate présente de nombreuses interactions médicamenteuses par son action toxique. L'association du méthotrexate avec un néphrotoxique peut augmenter sa toxicité rénale. Seuls les médicaments suivants potentialisent la toxicité rénale du méthotrexate : probénécide, triméthoprime, acide acétylsalicylique utilisés à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, phénylbutazone. Cela a pour conséquence une diminution de la clairance rénale avec augmentation de la concentration du méthotrexate dans l'organisme ce qui augmente la toxicité hématologique.

#### 7.1.3.1 Les interactions médicamenteuses déconseillées

Les autres médicaments néphrotoxiques ne sont pas contre indiqués. Mais une surveillance accrue de la clairance rénale doit être mise en place pour surveiller les premiers signes d'alerte d'une insuffisance rénale.

- **Les médicaments néphrotoxiques** : pouvant interagir avec l'élimination du méthotrexate sont les suivants : les produits de contraste iodés, les aminosides, les organoplatines, certains antiviraux (tels que la pentamidine), le foscarnet, la ciclosporine ou le tacrolimus, l'aciclovir, l'acide amidotrizoïque, l'acide clodronique, l'acide ioxaglique, l'acide ioxitalamique, l'adefovir, l'amikacine, l'amphotéricine b, le cidofovir, le colistine, le dibekacine, le ganciclovir, la gentamicine, l'ifosfamide, l'iobitridol, l'iodixanol, l'iohexol, l'iomeprol, l'iopamidol, l'iopentol, l'iopromide, l'ioversol, l'isepamicine, le kanamycine, le netilmicine, la spectinomycine, la streptomycine, la streptozocine, le tenofovir disoproxil, le tobramycine, le valaciclovir, le



valganciclovir, la vancomycine).

- **Les pénicillines** : inhibent la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate à toute posologie et augmente la toxicité hématologique du méthotrexate. Ils sont donc toujours déconseillés.
- **La ciprofloxacine** : inhibe la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate à toute posologie et augmente la toxicité hématologique du méthotrexate. Elle est donc toujours déconseillée.
- **L'acitrétine** : augmente le risque hépatotoxique du méthotrexate, en cas d'association jugée nécessaire, il sera important de renforcer la surveillance des marqueurs hépatiques : aspartate aminotransférase et alanine aminotransférase pour évaluer la toxicité des médicaments.
- **La phénytoïne** : peut-être moins bien assimilée au niveau du tube digestif lorsqu'elle est associée avec le méthotrexate, ce qui augmente le risque de convulsion du patient traité par ce médicament. De plus la phénytoïne étant un inducteur enzymatique il augmente le métabolisme hépatique du méthotrexate ce qui peut provoquer une perte d'efficacité ou bien la phénytoïne peut augmenter la toxicité du méthotrexate par un déplacement de sa liaison aux protéines plasmatiques.
- **Les vaccins vivants atténués** (sauf l'anti-mariol) : sont déconseillés avec le méthotrexate car ce dernier peut diminuer la réponse immunitaire et provoquer un risque de maladie vaccinale généralisée pouvant entraîner le décès du patient.

Il est préférable de favoriser les vaccins inactivés lorsqu'ils existent.

Certaines associations sont déconseillées avec le méthotrexate quand ce dernier est pris à une posologie supérieure à 20mg/ semaine. Qui sont les suivants :

- **Les anti-inflammatoires non stéroïdiens** : dont le mécanisme d'action diminue la clairance rénale du méthotrexate et donc augmente sa concentration plasmatique, ce qui entraîne une majoration de la toxicité hématologique.
- **Les antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à proton** : eux aussi diminuent la clairance rénale du méthotrexate par leur mécanisme d'action et donc diminuent l'élimination du méthotrexate. Induisant une majoration de la toxicité hématologique.

### 7.1.3.2 Les interactions médicamenteuses faisant l'objet de précautions d'emploi

- **Les sulfamides antibactériens** : entraînent une augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate.
- **La ciclosporine** : en association avec le méthotrexate entraîne une diminution de la clairance des deux médicaments. Ce qui aura pour effet d'augmenter la concentration sanguine des deux molécules. La posologie devra être adaptée si nécessaire pendant et après l'arrêt d'un des deux traitements.

L'association du méthotrexate quand ce dernier est pris à une posologie supérieure à 20mg/semaine fait partie des précautions d'emploi.

- **L'acide acétylsalicylique à dose antiagrégante plaquettaire** : présente un risque de toxicité hématologique par une diminution de la clairance rénale. Un contrôle régulier de la numération de la formule sanguine sera mis en place pendant les premières semaines de l'association. Le contrôle pourra être plus important en cas de signe de toxicité hématologique ou d'altération de la fonction rénale.

L'association du méthotrexate quand ce dernier est pris à une posologie inférieure ou égale à 20mg/semaine fait partie des précautions d'emploi. Qui sont les suivants :

- **L'acide acétylsalicylique à dose antalgique, antipyrétique ou anti-inflammatoire** : par son mécanisme d'action diminue la clairance rénale du méthotrexate, ce qui entraîne une majoration de la toxicité hématologique. Un contrôle régulier de la numération de la formule sanguine sera mis en place pendant les premières semaines de l'association. Le contrôle pourra être plus important en cas de signe de toxicité hématologique ou d'altération de la fonction rénale.
- **Les anti-inflammatoires non stéroïdiens** : par leur mécanisme d'action diminuent la clairance rénale du méthotrexate, ce qui entraîne une majoration de la toxicité hématologique. Un contrôle régulier de la numération de la formule sanguine sera mis en place pendant les premières semaines de l'association. Le contrôle pourra être plus important en cas de signe de toxicité hématologique ou d'altération de la fonction rénale.

### 7.1.3.3 Les interactions médicamenteuses à prendre en compte

- **Le protoxyde d'azote** : utilisé en anesthésie, en chirurgie comme gaz anesthésiant. En association avec le méthotrexate il potentialise l'effet du méthotrexate sur le métabolisme du folate. Le risque d'effet indésirable est une myélosuppression sévère et imprévisible. La prise de folinate de calcium peut atténuer ces effets par diminution de l'activité du méthotrexate.

L'utilisation concomitante du protoxyde d'azote et de méthotrexate doit être évitée.

L'association du méthotrexate quand ce dernier est pris à une posologie inférieure ou égale à 20mg/semaine fait partie des précautions d'emploi, qui est la suivante :

- **Les antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à proton** : diminuent la clairance rénale du méthotrexate, et une majoration de la toxicité hématologique.

### **7.1.4 Grossesse et allaitement avec le méthotrexate**

Il est important de prévenir chaque patiente en âge de procréer que le méthotrexate est contre indiqué pendant la grossesse car il augmente le risque de fausses couches et des malformations. Mais le traitement altère aussi la spermatogenèse et l'ovogenèse, les deux genres sont donc concernés. Ces effets néfastes peuvent persister entre 3 à 12 mois après la dernière prise de traitement selon les publications. Une méthode de contraception sera obligatoirement mise en place pendant la durée du traitement et jusqu'à six mois après l'arrêt du traitement.

En cas de suspicion, le pharmacien peut proposer des tests pour s'assurer d'une absence de grossesse. Ces tests peuvent être répétés autant qu'ils sont jugés nécessaires et pertinents, surtout si la patiente ou la partenaire d'un patient présente une mauvaise observance dans la contraception. Une double contraception peut être proposée.

La contre-indication s'applique aussi à l'allaitement du fait de la toxicité du médicament et de son passage dans le lait maternel.



### **Conseils du Pharmacien d'officine**

Lors de la délivrance, le pharmacien doit impérativement rappeler au patient la posologie d'une prise une fois par semaine et écrire sur la boîte le jour de la semaine que le patient préfère ou qu'il a choisi avec son médecin, ainsi que sur l'ordonnance.

En cas d'oubli d'une prise, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire ni doubler la prise suivante.

Si le patient régurgite le comprimé, il ne doit surtout pas prendre un autre comprimé à la place. Il est important de prévenir le patient que dans le cas contraire, il s'expose à un surdosage.

Le patient devra rapporter cet incident à son rhumatologue.

En effet, de nombreux cas d'intoxication mortelle par surdosage surviennent lorsque par inadvertance le traitement est pris une fois par jour au lieu d'une fois par semaine. Quand la prescription est par voie injectable, il est nécessaire de prêter attention à la quantité à délivrer pour permettre une injection une fois par semaine et de notifier le jour de l'injection sur la boîte et sur l'ordonnance.

Les symptômes les plus fréquents lors d'un surdosage sont généralement des réactions hématologiques telles que leucopénie, thrombocytopénie, anémie, pancytopénie, neutropénie, myélosuppression, et des atteintes gastro-intestinales telles que mucites, stomatites, ulcérations buccales, nausées, vomissements, ulcérations gastro-intestinales, hémorragies gastro-intestinales.

L'absence de ces symptômes n'écartent pas le risque de surdosage, des cas sans symptômes ont été rapportés.

Le méthotrexate est un puissant cytostatique, toute quantité même infime est toxique. Il est très important de proposer au patient de bien nettoyer toutes les traces de médicament comme les miettes lorsque l'on casse le comprimé (comprimé sécable), le blister ou lors d'un vomi après la prise.

Bien rincer la peau en cas de contact cutané, et laver le linge (vomissures...) à température élevée.

Dans le cas d'un contact oculaire, d'une ingestion non programmée (enfant, surdosage...). Il est important d'appeler le centre antipoison le plus rapidement possible.

## 7.2- La Sulfasalazine<sup>188</sup>

Comme le méthotrexate, la sulfasalazine est un médicament utilisé hors autorisation de mise sur le marché, elle a été très utilisée avant l'arrivée des anti-facteurs de nécrose tumorale.

Elle est composée de deux éléments :

- un salicylé, l'acide 5-aminosalicylique.
- un sulfamide, la sulfapyridine.

Tous les deux reliés par un pont azoïque.

Son mécanisme<sup>189</sup> d'action n'est pas totalement élucidé mais ce serait l'action distincte des deux éléments qui la composent.

Le premier élément, l'acide 5-aminosalicylique active les cellules natural killer tandis que le second, la sulfapyridine diminue la sécrétion des protéines inflammatoires des phagocytes et leur chimiotactisme.

Ces mécanismes entraînent une diminution du processus immunologique au niveau de l'intestin, celui-ci jouant un rôle dans la pathogenèse de la polyarthrite et des spondylarthropathies.



Photographie 20 : Médicament contenant de la Sulfalazine.

### **7.2.1 Les contre-indications de la sulfasalazine**

Les principales contre-indications de la sulfasalazine à contrôler à l'officine sont les suivantes :

- En cas d'allergie à l'une des substances active, les sulfamides ou les salicylés.
- Si la personne présente un déficit de l'enzyme Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase, il y a un risque d'induire une anémie par suite d'une hémolyse.
- Chez les prématurés et les nouveau-nés du fait de l'immaturité de leur système enzymatique.
- Chez les personnes présentant une porphyrie intermittente aigüe ou une porphyrie variegata.

### **7.2.2 Les effets indésirables de la sulfasalazine**

Le pharmacien devra vérifier auprès du patient l'absence d'antécédent d'allergie aux sulfamides et aux salicylés. Il peut exister des allergies croisées avec les sulfamides antibactériens, les sulfamides hypoglycémifiants et les diurétiques.

La posologie de la sulfasalazine est de 2 grammes par jour. Cette posologie sera atteinte au bout de 4 semaines par palier hebdomadaire de 0,5 grammes chez l'adulte.

Pour éviter la majoration de ces effets indésirables néfastes, le patient doit se soumettre à des contrôles biologiques réguliers sur les fonctions hépatiques et rénales avec aussi un suivi de l'hémogramme.

#### **- La toxicité hépatique**

Les atteintes hépatiques peuvent être un ictère dont les origines sont des réactions croisées entre la méسالazine et la sulfasalazine.

Mais aussi on observe des insuffisances hépatiques : hépatite fulminante, hépatite cholestatique... Leurs fréquences d'apparition sont indéterminées mais un contrôle biologique des enzymes hépatiques avant l'instauration du traitement puis toutes les deux semaines au cours des trois premiers mois de traitement permet une surveillance. Ensuite le contrôle se fera une fois par mois pendant trois mois, puis uniquement tous les trois mois ou plus en cas de suspicion d'atteinte hépatique.

#### **- La toxicité rénale :**

Le risque d'atteinte rénale est fréquent avec un risque de protéinurie qui apparaît à une fréquence non précise et provient de différentes atteintes néphrétiques variées (syndrome néphrotique, néphrite tubulo-interstitielle, néphrolithiase, hématurie, cristallurie).

La surveillance de la fonction rénale se réalise par les dosages de la créatinémie et de la protéinurie de façon régulière selon le protocole du rhumatologue. Une précaution particulière sera

surveillée chez le patient présentant une insuffisance rénale sévère.

Le pharmacien peut conseiller au patient de consommer une ration hydrique importante pour limiter les risques de toxicité rénale, surtout lors de période de forte chaleur ou après une perte hydrique excessive, comme après une séance de sport intense.

- La toxicité hématologique et du système immunitaire :

Des troubles de la numération de la formule sanguine peuvent apparaître, ils peuvent être dus pour les hématocytes à une carence en folates par inhibition de leur absorption ou par un catabolisme important pouvant aller jusqu'à une macrocytose, voir une pancytopenie.

Une atteinte des lymphocytes et des plaquettes est possible aussi sous sulfasalazine. Elle peut entraîner une myélo-suppression, d'ailleurs des cas d'infections graves avec septicémie et des pneumonies ont été recensés. Le traitement doit être interrompu.

Un contrôle biologique de la numération de la formule sanguine avant l'instauration du traitement puis toutes les deux semaines au cours des trois premiers mois de traitement est nécessaire. Ensuite le contrôle se fera une fois par mois pendant trois mois, puis uniquement tous les trois mois ou plus en cas de suspicion.

Les signes suivants doivent alerter le patient, maux de gorge, céphalée, pâleur, un purpura ou un ictère pendant le traitement par la sulfasalazine peut faire suspecter une myélo-suppression, une hémolyse ou une hépatotoxicité. Dans ce cas, le patient doit alerter le médecin pour faire un bilan soit hépatique, soit rénal ou un hémogramme. Avec le résultat le rhumatologue pourra écarter un risque d'effet indésirable ou adapter le traitement en fonction des résultats obtenus.

Les symptômes pouvant alerter sur un risque de myélo-suppression sont :

-Les signes d'anémies comme un essoufflement à l'effort et/ou au repos, une fatigue importante.

-Les signes de thrombocytopenie avec apparition d'ecchymoses, et de saignements des gencives.

-Les signes d'atteintes des leucocytes avec une fièvre isolée ou associée à des symptômes généraux d'infections (sueur, frissons, maux de gorge) et/ou avec un des signes suivants : brûlures urinaires, douleurs abdominales, diarrhées, plaies, abcès dentaires, qui imposeront un appel urgent du patient au médecin ou aux urgences.

- La toxicité respiratoire :

L'un des effets indésirables fréquent est la toux lors d'un traitement avec sulfasalazine. Il est possible que le patient présente une dyspnée qui a une apparition peu fréquente.

Des signes d'affections respiratoires plus graves et de fréquence indéterminée peuvent survenir, ce sont : pneumopathies interstitielles, infiltrat à éosinophiles, fibrose alvéolaire.

- La toxicité du système nerveux :

Des signes neurologiques peuvent apparaître sous sulfasalazine. Les plus fréquents sont les céphalées, les étourdissements et les troubles du goût. Le patient peut présenter également de la dépression. De fréquence indéterminée, des cas d'encéphalopathie, de neuropathie périphérique et des troubles de l'odorat ont été rapportés.

- La toxicité digestive :

La sulfasalazine a un impact sur le tube digestif, elle peut modifier la perception du goût et entraîner une perte de l'appétit.

Le patient peut présenter des nausées, des vomissements et des diarrhées. Des complications peuvent apparaître au niveau gastro-intestinal se traduisant par une colite ulcéreuse, pancréatite, une rectocolite hémorragique, des douleurs gastriques.

- La toxicité cutanée :

La sulfasalazine peut entraîner une atteinte cutanée qui se manifeste par un syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson, un arrêt de traitement s'impose dès les premiers signes de rash, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité. Au stade de syndrome, la personne doit être conduite aux urgences pour une prise en charge en milieu hospitalier.

Une atteinte cutanée avec prurit peut survenir, il est important de conseiller au patient une crème hydratante soulageant les démangeaisons ainsi qu'une crème solaire pour éviter l'aggravation dû au soleil.

La sulfasalazine peut provoquer une coloration brune ou orange des urines mais aussi des lentilles de contact souples, cela n'a aucun incident sur sa santé et il ne doit pas s'inquiéter.

Pour les lentilles, il devra passer aux lunettes si la coloration est gênante.

### ***7.2.3 Les interactions médicamenteuses de la sulfasalazine***

#### *7.2.3.1 Les interactions médicamenteuses déconseillées*

- **La tédizolide** : administrée par voie orale de manière concomitante avec la sulfasalazine augmente l'absorption de cette dernière ainsi que sa concentration plasmatique et sa toxicité.



### 7.2.3.2 Les interactions médicamenteuses faisant l'objet de précautions d'emploi

- **La digoxine** : administrée avec la sulfasalazine impacte la concentration plasmatique de la digoxine qui peut diminuer de 50%. Une surveillance clinique et un dosage de la digoxinémie doit être mis en place ainsi qu'une adaptation de la posologie de la digoxine qui peut être envisagée pendant le traitement par la sulfasalazine.
- **Le ponatinib** : est une thérapie ciblée. Son administration concomitante augmente l'absorption intestinale de la sulfasalazine ainsi que sa concentration plasmatique.

En cas d'association, une surveillance clinique étroite doit avoir lieu.

### 7.2.3.3 Les interactions médicamenteuses à prendre en compte

- **Les antipurines** (azathioprine et mercaptopurine) : avec la sulfasalazine présentent un risque de majoration de l'effet myélo-suppresseur, la surveillance des signes doivent être accrue.

## **7.2.4 Grossesse et allaitement avec la sulfasalazine**

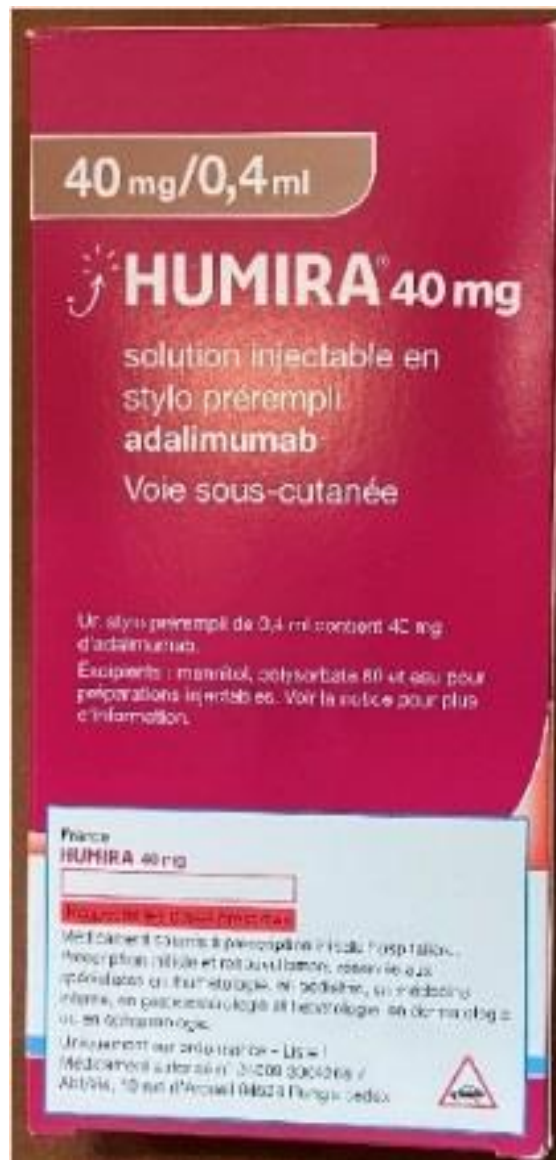
Chez la patiente en âge de procréer<sup>190</sup>, il n'existe aucune contre-indication mais elle ne doit être utilisée qu'en dernier recours. La prise de sulfasalazine diminue le taux de folates circulants par inhibition de la dihydrofolate réductase ce qui peut engendrer des malformations du tube neural. Le déficit peut être compensé par un apport en acide folique de 5 milligrammes par jour. La patiente doit quand même avertir son médecin de sa grossesse.

En cas d'une découverte pendant le traitement, il est important de rassurer la patiente sur le faible risque malformatif sous traitement de sulfasalazine et d'avertir son médecin. En aucun cas, elle ne doit arrêter son traitement sans l'avis du rhumatologue. Une complémentation en acide folique pourra être prescrite.

Il n'y a aucune mise en garde pendant l'allaitement en dehors des risques de déficit en enzyme Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase ou lors de prématurité, ou d'hyperbilirubinémie néonatale. La poursuite du traitement sera réévaluée en cas de troubles du transit chez l'enfant.

### 7.3- Les anti-facteurs de nécrose tumorale<sup>191</sup>

Depuis leurs découvertes dans les débuts des années 2000, les anti-facteurs de nécrose tumorale sont devenus le traitement principal. En effet par leur action sur les facteurs de nécrose tumorale, ils sont impliqués dans la régulation des lymphocytes qui ont un rôle dans l'immunité. L'inhibition de ce facteur diminue la réaction immunitaire et donc augmente le risque infectieux.



Photographie 21 : Médicament Anti-facteur de nécrose tumorale alpha : adalimumab.

### 7.3.1 Les contre-indications des anti-facteurs de nécrose tumorale

Les anti-facteurs de nécrose tumorale sont contre-indiqués :

- En cas d'hypersensibilité au principe actif.
- En cas d'infection active ou chronique, de septicémie ou de risque de septicémie.
- En cas de patient atteint d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère.



Photographie 22 : Médicament Anti-TNF alpha : étanercept.

### ***7.3.2 Les effets indésirables des anti-facteurs de nécrose tumorale***

Par son mécanisme d'action, une surveillance particulière doit être mise en place à cause du risque d'infection qui peut évoluer en septicémie lors des atteintes des lignées des lymphocytes, des hématies et des plaquettes.

- Les risques infectieux :

Il est important que le patient sache connaître les signes d'infections dans le but de pouvoir alerter rapidement son médecin afin d'éviter toutes complications et qu'il puisse instaurer ainsi une éventuelle diminution de traitement. Les manifestations d'une infection se traduisent par différents signes : douleurs accompagnées par des frissons, de la fièvre, d'une toux, d'une diarrhée, de sécheresse cutanée, d'une gêne oculaire (douleur ou trouble de la vision), de verrue mais aussi de brûlures urinaires pour les infections urinaires et de douleurs dentaires ou de carie pour les infections buccales.

D'autre part des douleurs à l'estomac sont possibles, pouvant révéler une intolérance au traitement, le patient doit alors consulter.

Certains gestes simples peuvent diminuer les risques infectieux comme le lavage régulier des mains, la désinfection des plaies le plus rapidement possible et la surveillance de l'évolution de la cicatrisation. En plus le patient peut apporter un soin particulier au niveau dentaire pour limiter les infections dentaires avec une brosse à dents souple, en se lavant les dents trois fois par jour avec un dentifrice adapté et un suivi dentaire régulier.

En cas d'intervention dentaire, il est nécessaire d'avertir son spécialiste pour savoir si le traitement doit être interrompu ou non et lorsque des antibiotiques doivent être associés pendant une courte durée, prévenir le dentiste du traitement.

En cas de symptômes d'infection, le patient doit contacter son médecin pour l'informer et attendre sa décision avant de réaliser la prochaine injection.

Les anti-facteurs de nécrose tumorale diminuent l'activité immunitaire vis-à-vis des germes externes et sont impliqués dans la défense anti-tumorale. En diminuant cette réponse immunitaire, ils augmentent le risque de tumeur bénigne et maligne. Les cancers bénins et malins de la peau sont les plus fréquents tel que le mélanome, le carcinome à cellules squameuses et le naevus malin. Plus rarement, un risque de leucémie, de carcinome à cellules de Merkel, de lymphome T hépatosplénique et de sarcome de Kaposi, peut apparaître.

- Une toxicité cardiaque :

Les anti-facteurs de nécrose tumorale peuvent aussi entraîner l'aggravation d'une insuffisance cardiaque. Le pharmacien doit rappeler qu'en cas d'essoufflement à l'effort ou au repos, en cas d'œdème des membres inférieurs ou en cas d'accélération du rythme cardiaque, le patient doit consulter son médecin spécialiste le plus tôt possible.

- Une toxicité du système hématologique et du système lymphatique :

Les anti-facteurs de nécrose tumorale diminuent la production des cellules immunitaires et des hématies. L'apparition fréquente de leucopénie, neutropénie et d'anémie sont rapportées à l'agence nationale de sécurité et du médicament, et de façon moins fréquente des thrombocytopénies ou des pancytopénies.

Un risque d'anémie aplasique ou d'agranulocytose reste lui rare.

- Une toxicité hépatique :

Il existe un risque avec ces traitements de réactivation des hépatites B et C.

Chez les porteurs du virus de l'hépatite B, une discussion préalable avec l'hépatologue avant d'instaurer un traitement par anti-facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  est indispensable.

Des examens de la fonction hépatique par dosage des marqueurs hépatiques seront instaurés par le médecin. En cas de réactivation du virus de l'hépatite alors le traitement par l'anti-facteur de nécrose tumorale sera immédiatement interrompu.

- Une toxicité du système nerveux :

Des signes neurologiques peuvent apparaître sous anti-facteurs de nécrose tumorale. Les plus fréquents sont les céphalées, les vertiges, les paresthésies, les dépressions et les insomnies. De façon plus rare, des troubles démyélinisants (central et périphérique) et de dysgueusie peuvent se manifester.

- Une toxicité gastro-intestinale :

Au niveau digestif il est fréquent que ces médicaments entraînent des dyspepsies, des douleurs gastro-intestinales et abdominales, des nausées, des gastrites et des colites. De façon peu fréquente, des risques de constipation ou de reflux gastro-œsophagien peuvent survenir. Il est important pour le patient d'en parler avec son médecin car des médicaments pour atténuer ses effets indésirables peuvent lui être prescrits.

- Les réactions à la suite de l'injection :

Des réactions au point d'injection ne sont pas graves dans l'ensemble, cela se manifeste par une

douleur, une urticaire, une induration, un hématome lors de l'injection, réactions relativement fréquentes et ne nécessitant aucun traitement particulier. Des troubles généraux peuvent y être associés comme de la pyrexie, de l'asthénie ou une gêne thoracique.

Il y a possibilité d'une hypersensibilité immédiate qui survient dans les deux heures après l'administration et se manifeste par des céphalées, rash, hyperthermie, frissons, nausées, manifestations urticariennes, douleurs thoraciques. Les formes les plus rares sont le choc anaphylactique qui nécessite une prise en charge rapide. Pour éviter tout risque, le traitement est toujours initialisé à l'hôpital.

L'hypersensibilité retardée est possible. Elle survient au cours des deux semaines qui suivent le jour de l'injection et se manifeste par des myalgies et/ou des arthralgies, accompagnées de fièvre, rash, œdème de la face ou des mains, urticaire, céphalées.

### ***7.3.3 Les interactions médicamenteuses des anti-facteurs de nécrose tumorale***

Les cinq médicaments, le Simponi®, le Cimzia®, le Remicade®, l'Enbrel® et l'Humira® présentent les mêmes interactions médicamenteuses :

- **L'anakinra et l'abatocerp** : qui sont des biothérapies ne sont pas recommandées chez un patient déjà traité par une biothérapie.
- **Les vaccins vivants et autres agents infectieux** : ne doivent pas être administrés avec les anti-facteurs de nécrose tumorale. Il est recommandé au patient d'être à jour dans son calendrier vaccinal avant de commencer une biothérapie.

### ***7.3.4 Grossesse et allaitement avec les anti-facteurs de nécrose tumorale***

Chez la femme enceinte<sup>192</sup>, les anti-facteurs de nécrose tumorale ne sont pas contre-indiqués, car ils ne présentent aucun signe d'augmentation du risque malformatif, elle doit simplement prévenir son rhumatologue.

Par mesure de précaution, il est quand même souhaitable d'éviter toute grossesse pendant la prise de traitement et six mois après la dernière prise.

Les risques d'infections pendant la grossesse sont à surveiller fréquemment pour réagir rapidement

en cas de contact avec le *toxoplasma gondii* ou des *listeria monocytogenes* par exemple car la femme enceinte traitée à une immunité diminuée par son traitement et ces infections peuvent entraîner un risque abortif ou un risque malformatif.

La vaccination<sup>193</sup> à partir de germes vivants atténués chez l'enfant né d'une maman traitée par un anti-facteur de nécrose tumorale ne sera possible qu'après un délai de six mois.



### Conseils du Pharmacien d'officine

La diminution de l'immunité implique d'être à jour de ses vaccinations avant de commencer un traitement d'anti-facteur de nécrose tumorale.

Il faut donc vérifier ses vaccinations et mettre à jour les rappels car pendant le traitement tous les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués. Il est nécessaire pour le patient d'informer régulièrement sur sa situation personnelle pendant le traitement (voyage, travail à l'étranger), ou en cas de changement personnel ou professionnel qui pourrait nécessiter une vaccination.

Le vaccin annuel de la grippe n'est pas un vaccin contre-indiqué et il est même conseillé de le faire, il bénéficie d'ailleurs d'une prise en charge dans ce cadre-là.

Après une intervention chirurgicale toute plaie doit être surveillée, il est important que le patient prenne les mesures nécessaires afin éviter tous risques infectieux. Comme une intervention chirurgicale est en général programmée à l'avance, le patient doit informer le chirurgien de son traitement. Il faudra aussi avertir son rhumatologue de l'intervention et suivre la mesure qu'il prendra vis-à-vis du traitement, surtout s'il doit être associé à des antibiotiques en prophylaxie. La reprise du traitement nécessitera l'accord du médecin.

En cas d'intervention d'urgence, il faudra prévenir le chirurgien et le rhumatologue pour qu'ils puissent adapter le traitement. Il peut être judicieux de conseiller au patient de garder toujours avec lui sa carte vitale et sa liste de médicaments ainsi que leur posologie. Pour limiter le risque d'une omission sur la totalité de son traitement ou sur une incapacité à l'énoncer, il est judicieux de lui proposer la création de son dossier médical partagé dans sa carte vitale.

Le risque d'infection peut être aggravé par des comorbidités, en cas de personne diabétique par exemple, le pharmacien doit rappeler les mesures hygiéno-diététiques au patient et celui-ci doit prévenir son généraliste et les médecins spécialistes qui le traitent.

#### **7.4- L'anti-interleukine-17A sécukinumab**<sup>194</sup>

Le sécukinumab est un anticorps monoclonal IgG 1, entièrement humain.

C'est un immunosuppresseur, inhibiteur de l'interleukine-17A, une cytokine pro-inflammatoire. En bloquant l'interaction entre l'interleukine-17A et son récepteur, le sécukinumab inhibe la libération de cytokines pro-inflammatoires, de chémokines et de médiateurs des lésions tissulaires, réduisant les effets induits par l'interleukine-17A.



Photographie 23 : Médicament de l'anti-interleukine : Sécukinumab

Dans la spondylarthrite ankylosante, la posologie recommandée est de 150 milligrammes 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.

Si le traitement est supporté par le patient et selon la réponse clinique, la posologie peut être augmentée en une injection sous cutanée de 300 milligrammes ou en deux injections sous cutanée de 150 milligrammes.

##### ***7.4.1 Les contre-indications de l'anti-interleukine sécukinumab***

Le sécukinumab présente des contre-indications qui sont :

- L'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- En cas d'infection évolutive et cliniquement grave le patient devra d'abord être guéri de toutes infections avant d'initier un traitement.



Cependant le sécukinumab présente une contre-indication avec la maladie de Crohn, en cas de suspicion d'une maladie inflammatoire au niveau intestinal l'avis du rhumatologue sera important, une prise en charge médicale appropriée sera initiée.

Les signes qui peuvent alerter le pharmacien sont une plainte du patient pour douleurs abdominales, diarrhées et amaigrissement.

#### **7.4.2 Les effets indésirables de l'anti-interleukine sécukinumab**

Il existe des mises en garde et des précautions d'emploi, elles concernent le risque d'infection et la vaccination.

Le sécukinumab est un traitement bien toléré avec des effets secondaires d'intensité légère à modérée semblable aux anti-facteurs de nécrose tumorale.

Les risques principaux sont des infections des voies respiratoires et des infections cutanées dues à des virus comme l'*herpès* ou à des bactéries comme les *staphylococcus*.

Ces risques sont dus à une diminution de l'immunité qui peut se traduire par une neutropénie.

##### - Des risques infectieux

Le sécukinumab présente différents effets indésirables, les plus fréquemment signalés sont les infections des voies respiratoires hautes. Mais aussi un risque d'herpès buccal, de pied d'athlète, d'otite, de candidose buccale et de conjonctivites sont possibles.

Une atteinte des leucocytes diminue l'immunité et augmente tous les risques infectieux. Cette atteinte peut entraîner une neutropénie.

Le patient peut ressentir également de la fatigue car cet effet indésirable est fréquent.

Le médicament peut entraîner des troubles gastro-intestinaux comme des diarrhées, des nausées.

##### - Une toxicité du système hématologique et système lymphatique :

Les anti-facteurs de nécrose tumorale diminuent la production des cellules immunitaires et des hématies. L'apparition peu fréquente d'une neutropénie est rapportée à Agence Nationale de Sécurité et du Médicament.

##### - Une toxicité gastro-intestinale :

Il est fréquent que le patient manifeste de la diarrhée, de la nausée et de manière peu fréquente une maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

- Une toxicité cutanée :

Au niveau cutané les patients peuvent présenter une urticaire, une crème hydratante et des savons doux pourront alors être conseillés.

- Les réactions après l'injection :

Des réactions au point d'injection ne sont pas graves dans l'ensemble, cela concerne une douleur, une urticaire, une induration, un hématome lors de l'injection qui sont relativement fréquentes et ne nécessite aucun traitement particulier. Des troubles généraux peuvent être associés comme de la pyrexie, de l'asthénie ou une gêne thoracique.

Des réactions allergiques peuvent survenir après l'injection pouvant dans de rare cas conduire à des chocs anaphylactiques.

#### ***7.4.3 Les interactions médicamenteuses de l'anti-interleukine sécukinumab***

La seule interaction notée par la commission européenne est l'administration concomitante entre le sécukinumab et les vaccins vivants qui ne doit pas se réaliser.

#### ***7.4.4 Grossesse et allaitement avec l'anti-interleukine sécukinumab***

Pour la femme en âge de procréer, il n'existe aucune contre-indication pendant la grossesse avec le sécukinumab. En cas d'un début de grossesse, le pharmacien peut rassurer sur l'absence de risque malformatif.

Par mesure de précaution, il est quand même souhaitable d'éviter toute grossesse pendant la prise de traitement et pendant les 5 mois suivant l'arrêt.

Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes<sup>195</sup> conseille de basculer sur un autre traitement connu mais ne rend pas incompatible une grossesse sous sécukinumab si aucune autre alternative n'est possible.

Comme pour les anti-facteurs de nécrose tumorale, les risques infectieux sont plus importants durant la grossesse, alerter la patiente pour qu'elle soit vigilante dès l'apparition d'un symptôme infectieux et insister sur l'application de mesures d'hygiène régulières. Informer la future maman que les enfants nés d'une mère traitée par sécukinumab ne doivent pas recevoir de vaccin contenant des germes vivants atténués durant les 6 premiers mois de leur vie. Il est donc important que la patiente le signale à chaque consultation du nourrisson.

Pour l'allaitement il n'existe actuellement aucune étude, en cas de prise du traitement, la patiente peut prendre contact avec le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes pour enrichir leurs données.



### **Conseils du Pharmacien d'officine**

Les signes d'infection doivent être connus et identifiés par le patient lui-même, ils se traduisent par : des douleurs accompagnées de frissons, de la fièvre, d'une toux, d'une diarrhée, de sécheresse cutanée, de verrue mais aussi de brûlures urinaires pour les infections urinaires et des douleurs dentaires ou de carie pour les infections buccales.

Si ces symptômes apparaissent le patient doit informer son médecin pour connaître son avis sur la mesure à suivre pour la poursuite de son traitement.

Lors de la vaccination, les vaccins vivants ne doivent pas être administrés pendant un traitement avec sécukinumab. La diminution de l'immunité induite par le traitement implique une contre-indication avec les vaccins vivants, il est conseillé d'être à jour avant de commencer un traitement d'anti-interleukine.

Il faut que le patient informe sur sa situation vaccinale, son médecin avant de commencer un traitement d'anti-interleukine et de lui notifier tout changement personnel ou professionnel qui nécessiterait une nouvelle vaccination.

Le vaccin annuel de la grippe n'est pas un vaccin contre-indiqué et il est même conseillé de le faire tous les ans.

# Conclusion

Depuis les premières descriptions de la spondylarthrite, réalisées par les médecins Vladimir Bekhterew, Adolph Strumpell et Pierre Marie entre 1893 et 1898, la symptomatologie de la spondylarthrite est de mieux en mieux connue. L'arsenal thérapeutique a beaucoup évolué ces dernières années grâce à la compréhension de son mécanisme d'action. Cependant cette pathologie reste souvent diagnostiquée trop tardivement, plusieurs années après son apparition.

Les premiers traitements étaient des traitements symptomatiques pour agir sur les douleurs lors des périodes de poussées, puis sont apparus les médicaments dits de fond à base de molécules chimiques tel le méthotrexate en 1953<sup>196</sup>. Le mécanisme d'action du méthotrexate a permis de mieux comprendre les maladies auto-immunes et a conduit à l'apparition de thérapies ciblées dans les années 2000, C'est l'avènement des traitements de fonds dit biologiques avec les anti-facteurs de nécrose tumorale alpha<sup>197</sup>.

L'intérêt thérapeutique des anti-facteurs de nécrose tumorale alpha est de diminuer le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  sérique, permettant de diminuer l'inflammation locale et donc ralentir l'évolution de ces pathologies.

Cette meilleure compréhension du mécanisme d'action de l'inflammation de ces traitements a donné naissance à une nouvelle classe de médicaments : les anti- interleukines.

Récemment l'upadacitinib<sup>199</sup> a obtenu une autorisation de mise sur le marché le 5 mai 2021 ; c'est un inhibiteur des Janus kinases.

Les janus kinases sont des enzymes intracellulaires qui transmettent des signaux de cytokines impliqués dans un grand éventail de processus cellulaires, notamment les réponses inflammatoires<sup>200</sup>. Cette avancée permet de ne plus cibler l'interleukine, impactant toutes les cellules activées par elle, mais en bloquant seulement les récepteurs spécifiques présents sur les cellules pro-inflammatoires impliquées dans la spondylarthrite.

Cela donne une nouvelle perspective dans l'évolution de ces traitements, grâce à ces inhibiteurs qui n'agissent plus sur les cytokines mais directement sur leurs récepteurs via la famille des tyrosine kinases (les Janus kinases).

Ces découvertes permettent une approche nouvelle du mécanisme de l'inflammation dans les maladies inflammatoires chroniques et un espoir de nouvelles thérapies.

Le pharmacien a un rôle important dans l'accompagnement des traitements médicamenteux du patient en termes d'observation de compréhension et d'acceptation de son traitement mais aussi dans ses conseils au quotidien.

L'évolution rapide des traitements par suite de ces nouveautés thérapeutiques, toujours plus spécifiques s'accompagne toujours de changements possibles soit dans :

-la posologie,

-la forme,

-la conservation du médicament...

Cela implique de nouveaux effets indésirables possibles dont le pharmacien doit pouvoir informer le patient.

La spondylarthrite étant une maladie évolutive l'accompagnement thérapeutique est d'autant plus nécessaire pour déceler toutes complications, aggravation, effets secondaires possibles. La mise en place de l'éducation thérapeutique du patient est donc une étape primordiale dans le suivi du patient.

Nous avons aussi montré le rôle du pharmacien dans la prise en charge non médicamenteuse par l'accompagnement du patient avec des mesures hygiéno-diététiques et prévention d'achats spontanés de produits officinaux non compatibles avec son traitement.

Le pharmacien est donc un acteur incontournable dans l'éducation thérapeutique du patient, en collaboration étroite avec les autres professionnels de santé, notamment dans le cadre du développement des maisons de santé pluriprofessionnelles.

# Bibliographie et références

- 1 Enquête réalisée par le groupe Harris Interactive du 22 au 25 mars 2019. Consulté en septembre 2020  
[https://harris-interactive.fr/opinion\\_polls/les-francais-et-leurs-attentes-vis-a-vis-des-pharmaciens/](https://harris-interactive.fr/opinion_polls/les-francais-et-leurs-attentes-vis-a-vis-des-pharmaciens/)
- 2 Définition de la santé publique de l'encyclopédie de LAROUSSE. Consulté en septembre 2020  
[https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/sant%C3%A9\\_publicque/90008](https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/sant%C3%A9_publicque/90008)
- 3 Site de l'Assurance Maladie : Spondylarthrite ankylosante : définition et facteurs favorisants. Consulté en Septembre 2020  
<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/spondylarthrite-ankylosante/definition-facteurs-favorisants>
- 4 La langue française, *Définition de la spondylarthrite ankylosante*, 2018.  
<https://www.lalanguefrancaise.com/dictionnaire/definition-spondylarthrite/>
- 5 Association Arthrites ASBL, *Premières descriptions de la spondylarthrite*, 2018.  
<http://www.arthrites.be/fr/sa.asp?Rub=5>
- 6 C. Miceli-Richard, M. Breban, article Inserm : *Spondylarthrite*. Du 16 mai 2016.  
<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/spondyloarthrites>
- 7 COFER, Collège Français des Enseignants en Rhumatologie, *Item 282 : Spondylarthrite ankylosante*, 2011. Page 10-12  
<http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato35/site/html/3.html>
- 8 Fondation Arthritis, *Manifestations de la maladie*, 2014.  
<http://www.fondation-arthritis.org/les-rhumatismes/pathologies-frequentes/spondyloarthropatie-ankylosante-sa/>
- 9 COFER, Collège Français des Enseignants en Rhumatologie, *Item 282 : Spondylarthrite ankylosante*, 2011. Page 7-8  
<http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato35/site/html/3.html>
- 10 El Maghraoui, *Article réalité en rhumatologie : Les manifestations extra articulaires de la spondylarthrite ankylosante*. Du 23 janvier 2011.
- 11 Site de l'assurance maladie, ameli.fr.  
<https://www.ameli.fr/isere/assure/sante/themes/spondylarthrite-ankylosante/symptomes-diagnostic-evolution>
- 12 Site de l'Assurance Maladie : Spondylarthrite ankylosante : définition et facteurs favorisants. Consulté en Septembre 2020  
<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/spondylarthrite-ankylosante/definition-facteurs-favorisants>
- 13 Site de l'assurance maladie, ameli.fr.  
<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/spondylarthrite-ankylosante/symptomes-diagnostic->

evolution

- 14 F. Astier, X. Guillot, J. Cokk-Moreau. *Épidémiologie, étiologie et physiopathologie de la spondylarthrite ankylosante*. Actualités pharmaceutiques.2013. Vol.52.
- 15 A-C. Rat, article Elsevier *épidémiologie de la spondylarthrite au XXI<sup>e</sup> siècle*. Du 10 octobre 2014.
- 16 Société française de rhumatologie, *Qui est touché par la spondylarthrite*, 2016.  
<https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/spondyloarthrite/qui-est-touche-par-la-spondyloarthrite>
- 17 Article la spondylarthrite ankylosante du Professeur A. El MAGHRAOUI mise à jour le 19 juin 2012  
<http://www.rhumato.info/cours-revues2/121-spondylarthrite-ankylosante/1665-la-spondylarthrite-ankylosante>
- 18 P. Bowness. *HLA B27 in health and disease: a double edged sword? Rheumatology, Volume 41, Issue 8, aout 2002. Pages 857–868*
- 19 F. Demenais, M.Martinez, M. Lathrop, *Méthodes statistiques pour identifier les gènes dans les maladies multifactorielles*. 1996  
J. Feingold, M. Fellous, M.Solignac, *Principes de génétique humaine*. 1998. chapitre 12, pages 305-319  
J. Feingold, *Maladies multifactorielles : un cauchemar pour le généticien*. 2005. *Med Sci*, 11(21):927-93
- 20 T. Pam, *Physiopathologie de la spondylarthrite ankylosante*. Du 24 novembre 2008. Vol 75 - N° 10-11 P. 925-930
- 21 T. Pam, *Physiopathologie de la spondylarthrite ankylosante*. Du 24 novembre 2008. Vol 75 - N° 10-11 P. 925-930
- 22 E. Toussiro, D. Wending, *Immunogénétique de la spondylarthrite*, La Revue de Médecine Interne Volume 27, Issue 10, Octobre 2006. Pages 762-771
- 23 C. Hacquard-Bouber, M. Ittah, M. Bredan, *Modèles animaux de spondylarthropathies liés au HLA-B27 : où en est la recherche ?* Revue du Rhumatisme Volume 73, Issue 3, Mars 2006. Pages 215-221
- 24 R. Sais-Nahal, C. Miceli-Richard, M-A. D'Agostino, E. Demis-Labous, J-M Berthelot, A. Duche, G. Le Blevec, A. Saraux, A. Perdriger, S. Guis, B. Amor, M. Dougados, A. Bredan, *Phenotypic Diversity Is Not Determined by Independent Genetic Factors in Familial Spondylarthropathy*. 2001. *ARTHRITIS CARE & RESEARCH* 45 :478 – 484
- 25 Service de rhumatologie du Pr Meyer, CHU Bichat, *Cours DCEM3 – SPA – du 30 mai 2011*. Page 1
- 26 Article la spondylarthrite ankylosante du Professeur A. El MAGHRAOUI  
<http://www.rhumato.info/cours-revues2/121-spondylarthrite-ankylosante/1665-la-spondylarthrite-ankylosante>

- 27 T. Pam, *Physiopathologie de la spondylarthrite ankylosante*, du 24 novembre 2008. Vol 75 - N° 10-11 P. 925-930
- 28 C. Miceli-Richard, H. Zouali, R. Said-Nahal, S. Lesage, F. Merlin, C. De Toma, H. Blanche, M. Sahbatou, M. Dougados, G. Thomas, M. Breban, J-P Hugot, *Significant linkage to spondyloarthritis on 9q31-34*, *Human Molecular Genetics*, Volume 13, Issue 15, du 1<sup>er</sup> août 2004. Pages 1641-1648
- 29 Association belge « Arthrite.be », rubrique *L'antigène HLA-B27*.  
<http://www.arthrites.be/fr/sa.asp?Rub=45>
- 30 Article de E. FAURE la spondylarthrite ankylosante sur :  
<https://www.caducee.net/DossierSpecialises/rhumatologie/spondylarthrite-ankylosante.asp>
- 31 Société française de rhumatologie, *quelles sont les causes de la spondylarthrite ?* du 05 octobre 2016. Et le site internet Vidal *Quelles sont les causes de la spondylarthrite ?* du 15 août 2019
- 32 M. Breban *et coll. Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis*. *Ann Rheum Dis*, édition en ligne du 12 juin 2017
- 33 Société française de rhumatologie, article : *quelles sont les causes de la spondylarthrite ?* du 05 octobre 2016
- 34 Haute autorité de santé, *spondylarthrites* décembre 2008  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-11/spondylarthrites\\_-\\_synthese\\_des\\_recommandations.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-11/spondylarthrites_-_synthese_des_recommandations.pdf)
- 35 COFER, Collège Français des Enseignants en Rhumatologie, *Item 282 : Spondylarthrite ankylosante*, 2011. Page 7
- 36 COFER, Collège Français des Enseignants en Rhumatologie, *Item 282 : Spondylarthrite ankylosante*, 2011. Page 3
- 37 COFER, Collège Français des Enseignants en Rhumatologie, *Item 282 : Spondylarthrite ankylosante*, 2011. Page 20
- 38 Site de l'assurance maladie ameli.fr sur :  
<https://www.ameli.fr/isere/assure/sante/themes/spondylarthrite-ankylosante/symptomes-diagnostic-evolution>
- 39 Article E. FAURE la spondylarthrite ankylosante sur :  
<https://www.caducee.net/DossierSpecialises/rhumatologie/spondylarthrite-ankylosante.asp>
- 40 Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. *A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*. *J Rheumatol*. 21 Decembre 1994 ; 2286-91  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7699630>
- 41 Site internet de la Haute autorité de santé, *Diagnostic, prise en charge thérapeutique et suivi des spondylarthrites*. Décembre 2008. Page 29  
[https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-11/spondylarthrites\\_-](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-11/spondylarthrites_-)



\_recommandations.pdf

- 42 Site internet de la Haute autorité de santé, *Diagnostic, prise en charge thérapeutique et suivi des spondylarthrites*. Décembre 2008. Page 30  
[https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-11/spondylarthrites\\_-\\_recommandations.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-11/spondylarthrites_-_recommandations.pdf)
- 43 Jenkinson TR Mallorie PA Whitelock HC Kennedy LG Garrett SL Calin A. *Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis. The Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI)*. J Rheumatol 1994 ; 21(9) : 1694-8
- 44 Jenkinson TR Mallorie PA Whitelock HC Kennedy LG Garrett SL Calin A. *Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis. The Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI)*. J Rheumatol 1994 ; 21(9) : 1694-8
- 45 JONES S.D. STEINER A. GARRETT S.L. CALIN A. – *The Bath ankylosing spondylitis patient global score (BAS-G)*. Br. J. Rheumatol. 1996 35 66-71
- 46 Site de la Société de rhumatologie espagnole  
[https://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/03/BASRI\\_INDICE.pdf](https://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/03/BASRI_INDICE.pdf)
- 47 MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI) : *A new, validated approach to disease assessment*. Arthritis Rheum. Décembre 1998.
- 48 Site de la Haute autorité de santé, *Prise en charge thérapeutique et suivi des spondylarthrites*. Septembre 2008. page 160. Kennedy et al., 1995 (292) et Mackay et al., 1998 (293)  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-11/spondylarthrites\\_-\\_traitement\\_et\\_suivi\\_-\\_argumentaire.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-11/spondylarthrites_-_traitement_et_suivi_-_argumentaire.pdf)
- 49 COFER, Collège Français des Enseignants en Rhumatologie, *Item 282 : Spondylarthrite ankylosante*, 2011. Page 8
- 50 Site internet de la Haute autorité de santé, *Diagnostic, prise en charge thérapeutique et suivi des spondylarthrites*. Page 27.
- 51 Amor B Dougados M Mujiyawa M. *Critères diagnostiques des spondylarthropathies*. Rev Rhum 1990; 57: 85-89
- 52 Amor B Dougados M Mujiyawa M. *Critères diagnostiques des spondylarthropathies*. Rev Rhum 1990; 57: 85-89
- 53 Cours de DCEM3 du 30 mai 2011 : *La spondylarthrite ankylosante* du P<sup>f</sup> Meyer, CHU BICHAT page 2
- 54 Site internet de Vidal, article : *L'évolution et les complications de la spondylarthrite*.  
<https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/spondylarthrite/evolution-maladie.html>
- 55 COFER, Collège Français des Enseignements en Rhumatologie. *Item 282 : Spondylarthrite ankylosante* page 17  
<http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato35/site/html/cours.pdf>

- 56 COFER, Collège Français des Enseignements en Rhumatologie. *Item 282 : Spondylarthrite ankylosante* page 18
- 57 Site internet Vidal Recos : *Spondylarthrite ankylosante*, partie : *Prise en charge*  
[https://www.vidal.fr/recommandations/1777/spondylarthrite\\_ankylosante/prise\\_en\\_charge/](https://www.vidal.fr/recommandations/1777/spondylarthrite_ankylosante/prise_en_charge/)
- 58 Site internet de L'Assurance Maladie *Spondylarthrite ankylosante* ; partie *le traitement de la spondylarthrite ankylosante*, les objectifs du traitement de la spondylarthrite ankylosante.  
<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/spondylarthrite-ankylosante/traitement-medical>
- 59 Article de la Société Française de Rhumatologie, *Comment se traite aujourd'hui la spondylarthrite*, partie *les traitements non médicamenteux*. Du 19 novembre 2019  
<https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/spondyloarthrite/comment-se-traite-aujourd'hui-la-spondyloarthrite>
- 60 Site du Collège national de Pharmacologie Médicale, article *Anti-inflammatoires non stéroïdiens ; Mécanismes d'action des différentes molécules*. Du 14 mai 2019  
<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-inflammatoires-non-steroidiens>
- 61 Cours du D<sup>r</sup> Caroline Fonzo-Christe des Hôpitaux universitaires de Genève  
[https://pharmacie.hug-ge.ch/ens/conferences/cf\\_analgesiques.pdf](https://pharmacie.hug-ge.ch/ens/conferences/cf_analgesiques.pdf)
- 62 Site internet Vidal, *les médicaments prescrits contre la spondylarthrite*, partie *traitement médicamenteux*.  
<https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/spondylarthrite/medicaments.html>
- 63 COFER, Collège Français des Enseignements en Rhumatologie. *Item 282 : Spondylarthrite ankylosante* page 17
- 64 Site internet Vidal, *les médicaments prescrits contre la spondylarthrite*, partie *traitement médicamenteux*.  
<https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/spondylarthrite/medicaments.html>
- 65 Cours de DCEM3 : *Anti-inflammatoire non stéroïdiens*, partie *pharmacocinétique* du P<sup>r</sup> Meyer, CHU BICHAT  
<http://www.rhumatologie-bichat.com/DCEM3.html>
- 66 Site du Collège national de Pharmacologie Médicale, article *Anti-inflammatoires non stéroïdiens ; Mécanismes d'action des différentes molécules*. Du 14 mai 2019
- 67 Cours de DCEM3 : *Anti-inflammatoire non stéroïdiens*, partie *rôle de la cyclo-oxygénase* du P<sup>r</sup> Meyer, CHU BICHAT  
<http://www.rhumatologie-bichat.com/DCEM3.html>
- 68 Cours de DCEM3 : *Anti-inflammatoire non stéroïdiens*, partie *rôle de la cyclo-oxygénase* du P<sup>r</sup> Meyer, CHU BICHAT  
<http://www.rhumatologie-bichat.com/DCEM3.html>
- 69 Site internet Vidal, *Bien utiliser les anti-inflammatoires non stéroïdiens* ; partie *Les contre-*

*indications et les interactions des AINS*

<https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/bon-usage/paracetamol-aspirine-ains/anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains.html>

- 70 Schéma du D<sup>r</sup> Marin Juneau de l'article *Les anti-inflammatoires non stéroïdiens et le risque cardiovasculaire* du 29 mai 2017.

<https://observatoireprevention.org/2017/05/29/anti-inflammatoires-non-steroidiens-risque-cardiovasculaire/>

- 71 COFER, Collège Français des Enseignements en Rhumatologie. *Item 282 : Spondylarthrite ankylosante* page 17

- 72 Site internet Vidal, *Bien utiliser les anti-inflammatoires non stéroïdiens ; partie Les contre-indications et les interactions des AINS.*

<https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/bon-usage/paracetamol-aspirine-ains/anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains.html>

- 73 Site internet Vidal, *Bien utiliser les anti-inflammatoires non stéroïdiens ; partie Les contre-indications et les interactions des AINS.*

<https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/bon-usage/paracetamol-aspirine-ains/anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains.html>

- 74 Fédération Hospitalière de France, *Les médicaments de la douleur : les paliers de l'OMS* du 22 mai 2017

<https://www.fhf.fr/content/view/full/64922>

- 75 Fédération Hospitalière de France, *Les médicaments de la douleur : les paliers de l'OMS* du 22 mai 2017

<https://www.fhf.fr/content/view/full/64922>

- 76 Cours de l'institut de Formation en Soins Infirmiers de C.Cosset, *Evaluation de la douleur et de la qualité de vie* de décembre 2018 page 30

[https://www.chu-nantes.fr/medias/fichier/evaluation-douleur-et-qualite-de-vie\\_1544182720115-pdf](https://www.chu-nantes.fr/medias/fichier/evaluation-douleur-et-qualite-de-vie_1544182720115-pdf)

- 77 Cours de l'institut de Formation en Soins Infirmiers de C.Cosset, *Evaluation de la douleur et de la qualité de vie* de décembre 2018 page 30

[https://www.chu-nantes.fr/medias/fichier/evaluation-douleur-et-qualite-de-vie\\_1544182720115-pdf](https://www.chu-nantes.fr/medias/fichier/evaluation-douleur-et-qualite-de-vie_1544182720115-pdf)

- 78 Cours de l'institut de Formation en Soins Infirmiers de C.Cosset, *Evaluation de la douleur et de la qualité de vie* de décembre 2018 page 30

[https://www.chu-nantes.fr/medias/fichier/evaluation-douleur-et-qualite-de-vie\\_1544182720115-pdf](https://www.chu-nantes.fr/medias/fichier/evaluation-douleur-et-qualite-de-vie_1544182720115-pdf)

- 79 Site du Collège national de Pharmacologie Médicale, article *Paracétamol*, partie *Pharmacodynamie des effets utiles en clinique.*

<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/paracetamol>

- 80 Cours du D<sup>r</sup> Caroline Fonzo-Christe des Hôpitaux universitaires de Genève

[https://pharmacie.hug-ge.ch/ens/conferences/cf\\_analgésiques.pdf](https://pharmacie.hug-ge.ch/ens/conferences/cf_analgésiques.pdf)

- 81 *Les traitements de la douleur.* D.Blet. Unité de consultations de la douleur

<https://www.ch-carcassonne.fr/imgfr/files/Antalgiques.pdf>

- 82 Observatoire des Médicaments Dispositifs médicaux Innovations thérapeutiques Fiche du *bon usage du tramadol* juin 2016  
[http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery\\_files/site/136/2953/5062/5224.pdf](http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/5224.pdf)
- 83 Observatoire des Médicaments Dispositifs médicaux Innovations thérapeutiques Fiche *Codéine et dihydrocodéine chez l'adulte* juin 2016  
[http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery\\_files/site/136/2953/5062/5220.pdf](http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/5220.pdf)
- 84 Base de données publique des médicaments, résumé des caractéristiques du produit *Klipal®*, partie *pharmacodynamie*  
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62110311&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
- 85 Site du Collège national de Pharmacologie Médicale, article *Paracétamol*, partie *Pharmacodynamie des effets utiles en clinique*.  
<https://pharmacomedicale.org/m/pharmacologie/les-sources-de-variabilite-de-la-reponse-au-medicament/46-variabilites-pharmacodynamiques/108-tolerance-dependance>
- 86 Fiche de la Haute Autorité de Santé Diagnostic, *prise en charge thérapeutique et suivi des spondylarthrites* partie *quelle stratégie médicamenteuse adopter*. Décembre 2008. Page 17  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-11/spondylarthrites\\_-\\_recommandations.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-11/spondylarthrites_-_recommandations.pdf)
- 87 Site internet Vidal, *Les médicaments prescrits contre la spondylarthrite, les corticoïdes en infiltration dans la spondylarthrite*.  
<https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/spondylarthrite/medicaments.html>
- 88 Site internet Vidal, *Les médicaments prescrits contre la spondylarthrite, les corticoïdes en infiltration dans la spondylarthrite*.  
<https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/spondylarthrite/medicaments.html>
- 89 Site du Collège national de Pharmacologie Médicale, article *Corticoïdes : Les points essentiels*.  
<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoïdes-les-points-essentiels>
- 90 Site Pharmacorama article *Glucocorticoïdes-Effets* du Docteur en médecine Pierre Allain  
<https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes-anticorps/crh-acth-corticoïdes/glucocorticoïdes-effets/>
- 91 Site du Collège national de Pharmacologie Médicale, article *Corticoïdes : Les points essentiels*.  
<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoïdes-les-points-essentiels>
- 92 Base des données publique des médicaments, résumé des caractéristiques du produit, *effet indésirable*.  
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69424357&typedoc=R#RcpEffetsIndesirables>
- 93 Société Française de Rhumatologie, article *les corticoïdes*

<https://public.larhumatologie.fr/les-corticoides>

94 COFER, Collège Français des Enseignements en Rhumatologie. *Item 282 : Spondylarthrite ankylosante* page 18

95 COFER, Collège Français des Enseignements en Rhumatologie. *Item 282 : Spondylarthrite ankylosante* page 17

96 Article de septembre-octobre 2017 volume 23, numéro 5 de John Libbey la médecine thérapeutique, *Méthotrexate à faible doses et cytopénie*.

[https://www.jle.com/fr/revues/met/e-docs/methotrexate\\_a\\_faibles\\_doses\\_et\\_cytopenies\\_310680/article.phtml](https://www.jle.com/fr/revues/met/e-docs/methotrexate_a_faibles_doses_et_cytopenies_310680/article.phtml)

97 Site internet Vidal, article *Substance active méthotrexate partie mécanisme d'action*

<https://www.vidal.fr/substances/2347/methotrexate/>

98 Base de données publique des médicaments *méthotrexate*, partie *posologie*.

<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60390455&typedoc=R#RcpPosoAdmin>

99 Base de données publique des médicaments *méthotrexate*, partie *mise en garde spéciales et précaution d'emploi, supplémentation en acide folique*.

<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60390455&typedoc=R#RcpPosoAdmin>

100 Base de données publique des médicaments *méthotrexate*, partie *effets indésirables*

<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60390455&typedoc=R#RcpPosoAdmin>

101 Publication sur le site internet de la Cochrane du 25 juin 2013

<https://www.cochrane.org/fr/CD000951/acide-folique-ou-acide-folinique-pour-reduire-les-effets-secondaires-du-methotrexate-chez-les-personnes-atteintes-de-polyarthrite-rhumatoide>

102 Site de l'Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé partie *s'informer* article : *méthotrexate par voie orale = une seule prise par semaine : attention aux erreurs*.

<https://archiveansm.integra.fr/afssaps/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Methotrexate-par-voie-orale-une-seule-prise-par-semaine-attention-aux-erreurs-Point-d-information>

103 Base de données publique des médicaments *méthotrexate*, partie *contre-indications*.

<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60390455&typedoc=R#RcpEffetsIndesirables>

104 Base de données publique des médicaments *méthotrexate*, partie *interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction*.

<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60390455&typedoc=R#RcpEffetsIndesirables>

105 Article de revue Chen J, et al. Base de données Cochrane Syst Rev. 2013

- 106 Chen J, Veras MM, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb 28;(2):CD004524. doi: 10.1002/14651858.CD004524.pub4. PMID: 23450553.
- 107 Base de données publique des médicaments, *méthotrexate*, partie *indications thérapeutiques*  
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60390455&typedoc=R#RcpInteractionsMed>
- 108 Parution dans « *La lettre de l'Hépatogastroentérologue* » vol XIV n°6 novembre-décembre 2011. Page 262  
<http://docplayer.fr/34504952-Les-differentes-formulations-de-l-acide-5-aminosalicylique.html>
- 109 COFER, Collège Français des Enseignements en Rhumatologie. *Item 282 : Spondylarthrite ankylosante* page 18
- 110 Schéma de la formule de la sulfalazine de l'article *Les nouveaux médicaments en cancérologie* de l'Actualités pharmaceutiques volume 57, Issue 577, supplément, June 2018, page 1-14.
- 111 Site internet Vidal, *Substance active sulfasalazine* partie *mécanisme d'action* du 16 janvier 2013  
<https://www.vidal.fr/substances/3390/sulfasalazine/>
- 112 Base de données publique des médicaments, *salazopyrine®*, partie *posologie*.  
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67124724&typedoc=R#RcpPosoAdmin>
- 113 Base de données publique des médicaments, *salazopyrine®*, partie *quels sont les effets indésirables éventuels ?*  
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67124724&typedoc=R#RcpPosoAdmin>
- 114 Société Suisse de Rhumatologie, article : *Recommandations pour les traitements de base avec Sulfasalazine* publié en 2010
- 115 Base de données publique des médicaments, *salazopyrine®*, partie *quelles sont les informations à connaître avant de prendre salazopyrine*.  
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67124724&typedoc=R#RcpPosoAdmin>
- 116 COFER, Collège Français des Enseignements en Rhumatologie. *Item 282 : Spondylarthrite ankylosante* page 19
- 117 Site du Collège national de Pharmacologie Médicale, article *anti-TNF alpha*, partie *rappel physiopathologique*.  
<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-tnf-alpha>
- 118 Cours du Professeur Maxime DOUGADOS, Institut de Rhumatologie, Groupe hospitalier Cochin, Paris

- 119 Site du Collège national de Pharmacologie Médicale, article *anti-TNF alpha, médicament existant*.  
<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-tnf-alpha>
- 120 Image de La Société Nationale Française de Gastro-Entérologie de Jérémie SELLAM Service de Rhumatologie, Université Paris 06 – Sorbonne Universités Inserm UMRS\_938 Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris
- 121 Base de données publique des médicaments  
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- 122 Site du Collège national de Pharmacologie Médicale, article *anti-TNF alpha, partie mécanisme d'action des différentes molécules*.  
<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-tnf-alpha>
- 123 Site du Collège national de Pharmacologie Médicale, article *anti-TNF alpha, partie mécanisme d'action des différentes molécules*.  
<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-tnf-alpha>
- 124 *Cibles et mécanismes d'action des anticorps thérapeutiques et protéine de fusion*, Hervé Watier et al. Pages 6-7
- 125 Image de l'article publié par : Zhao, Sizheng & Mysler, Eduardo & Moots, Robert. (2018). Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Immunotherapy*. 10. 10.2217/imt-2017-0155.
- 126 Base de données publique des médicaments  
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- 127 Site de la commission européenne, *mises en garde spéciales et précaution d'emploi*  
[https://ec.europa.eu/health/index\\_fr](https://ec.europa.eu/health/index_fr)
- 128 2013-JNS-O-Brocq-Vaccination\_et\_biotherapie.pdf page 7
- 129 Base de données publique des médicaments  
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- 130 Association Française de formation médicale continue en hépato-gastro-entérologie, article : *faut-il associer un immunosuppresseur à un anti-TNF ?*
- 131 Club Rhumatismes et inflammations Christophe RICHEZ, Jacques MOREL, Anne TOURNADRE, Jérémie SELLAM et Thao PHAM, article : *d'association médicamenteuse*. Novembre 2020.  
<http://www.cri-net.com/fiches-pratique-et-eSessions/dernieres-mises-a-jour/traitements-anti-tnfa-et-suivi-de-tolerance>
- 132 Site de la commission européenne, *contre-indications*  
[https://ec.europa.eu/health/index\\_fr](https://ec.europa.eu/health/index_fr)
- 133 Site internet du CRAT  
<https://www.lecrat.fr/>

- 134 Cours du D<sup>r</sup> Elisabeth Palazzo du service du P<sup>r</sup>. Ph. Dieudé, hôpital Bichat, *traitement des SPA rebelles aux anti-TNF alpha*
- 135 P<sup>r</sup> Meunier Laurent groupe de recherche sur le psoriasis de la Société Française de Dermatologie, article sur le *Sécukinumab*.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0151963819301401>
- 136 Site de la commission européenne, résumé des caractéristiques du produit et notice de *cosentyx*® [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220120154604/anx\\_154604\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220120154604/anx_154604_fr.pdf)
- 137 Revue médicale suisse article rhumatologie : *nouveaux traitements biologiques et synthétiques de fond pour les spondylarthropathie*.
- 138 Service d'immunologie, faculté de pharmacie de Lille partie : *Ixékizumab*.  
[https://acthera.univ-lille.fr/co/Ixekizumab\\_\\_TALTZJ\\_.html](https://acthera.univ-lille.fr/co/Ixekizumab__TALTZJ_.html)
- 139 Site de la commission européenne, résumé des caractéristiques du produit et notice de *taltz*®.  
[https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210812152808/anx\\_152808\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210812152808/anx_152808_fr.pdf)
- 140 Site de la commission européenne, résumé des caractéristiques du produit et notice de *rinqvo*®.  
[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)
- 141 Article de la Haute Autorité de Santé - Mis en ligne le 13 nov. 2007 - Mis à jour le 25 févr. 2013  
[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). [Consulté en février 2021].
- 142 LOI n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires
- 143 Rapport réalisé à la suite de la demande du Bureau Régional pour l'Europe de l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S./EURO) en novembre 1996.  
[https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0009/145296/E93849.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/145296/E93849.pdf)
- 144 Décret n° 2018-841 du 3 octobre 2018 relatif aux conseils et prestations pouvant être proposés par les pharmaciens d'officine dans le but de favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes
- 145 Article de la Haute Autorité de Santé - Mis en ligne le 13 nov. 2007 - Mis à jour le 25 févr. 2013  
[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). [Consulté en février 2021].
- 146 OSCARS : *Observation et suivi cartographique des actions régionales de santé* [Consulté en février 2021].  
<http://www.oscarsante.org/>



- 147 Cespharm, *prévention santé, l'éducation de la santé* article rôle du pharmacien du 04/01/2022  
<https://www.cespharm.fr/prevention-sante/L-education-pour-la-sante/Role-du-pharmacien>
- 148 IQVIA Pharmastat, juin 2018
- 149 Questionnaire d'enquête de Celtipharm de Février 2020  
<https://www.celtipharm.com/Pages/Conseil-comptoir/2020/02/LA-RELATION-PHARMACIEN-PATIENTS.aspx>
- 150 À la suite d'une enquête de IMS Health-France-Crip : *Améliorer l'observance, traiter mieux et moins cher* du 2014
- 151 Cespharm, *prévention santé, l'éducation de la santé* article rôle du pharmacien du 04/01/2022  
<https://www.cespharm.fr/prevention-sante/L-education-pour-la-sante/Role-du-pharmacien>
- 152 Site de l'assurance maladie, article, *visite de pré reprise : facilitez le retour à l'emploi de votre salarié en arrêt de travail*.  
<https://www.ameli.fr/entreprise/vos-salaries/retour-emploi/visite-pre-reprise>
- 153 Michel F. et al. *Rééducation de la spondylarthrite ankylosante. Aspects pratiques. Synoviale* 2000;95:19-26
- 154 Livret du P<sup>r</sup> jacque Morel Chef Unité Immuno-rhumatologie. Département de Rhumatologie et le D<sup>r</sup> Isabelle Tavares Département de Médecine Physique et de Réadaptation sur *vivre sa spondylarthrite ankylosante* page 39  
<https://www.chu-montpellier.fr/fileadmin/medias/Publications/Vivre-sa-spondylarthrite-ankylosante.pdf>
- 155 Site Légifrance de la République Française  
<https://www.legifrance.gouv.fr/>
- 156 Site de la commission européenne, Humira®, posologie  
[https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211216154189/anx\\_154189\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211216154189/anx_154189_fr.pdf)
- 157 Article de l'OMS-DAP 98-13
- 158 Kaluza J, Håkansson N, Harris HR, Orsini N, Michaëlsson K, Wolk A. Influence of anti-inflammatory diet and smoking on mortality and survival in men and women: *two prospective cohort studies*. *J Intern Med*. 2019 Jan;285(1):75-91. doi: 10.1111/joim.12823. Epub 2018 Sep 12. PMID: 30209831.
- 159 Tedeschi SK, Bathon JM, Giles JT, Lin TC, Yoshida K, Solomon DH. Relationship between fish consumption and disease activity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(3):327–332.
- 160 Aaverns HL, Oxtoby J, Taylor HG et al. *Smoking and outcome in ankylosing spondylitis*. *Scand J Rheumatol* 1996;25(3):138-42

- 161 Ince G, Sarpel T, Durgun B, Erdogan S. Effects of a Multimodal Exercise Program for People With Ankylosing Spondylitis. *Phys Ther.* 2006 Jul 1;86(7):924–35
- 162 *La Revue du rhumatisme, juillet 2005, vol. 72, n°7 P. 593-676*
- 163 Site de l'assurance maladie, article *Effectuer une cure thermale : formalités et prise en charge* du 28 septembre 2021
- 164 L'Académie Nationale de Médecine article *Médecine thermale : actualités médicales et scientifiques* du 12 mai 2009
- 165 Di Patrizio P, Boulangé M, Kanny G. *Médecine générale et médecine thermale, partenaires d'une médecine holistique.* PRESSE Therm Clim. 2016;(153):149-55
- 166 J. Adam, « *Cryothérapie corps entier : histoire, concept et matériel.* », *Kinésithérapie, la Revue*, août 2014, p. 152-153
- 167 Centre de Recherche en Epidémiologie et Santé des populations (CESP), Unité INSERM 1178 Santé publique et santé mentale. *Evaluation de l'efficacité et de la sécurité de lacryothérapie du corps entier à visée thérapeutique –rapport d'expertise* préparé par Soumaya Ben Khedher Balbolia, Caroline Barry, Christine Hassler et Bruno Falissard, Paris, 2019,P(177).
- 168 D. Bertrand, « *La cryothérapie corps entier : une nouvelle approche thérapeutique.* », *Kinésithérapie, la Revue*, août 2014, p. 45-55
- 169 A. Bruchard, « *Récupération du sportif et cryothérapie comment y voir clair ?* », *Kiné actualité*, 2014, p. 18-23
- 170 Chambre des commerces et de l'industrie
- 171 Institut national de la statistique et des études économiques
- 172 Pham T. *et al.* *Traitements anti-TNF alpha et suivi de la tolérance.* Fiches pratiques élaborées par le CRI. 2010
- 173 Site de l'assurance maladie, *Commander une carte européenne d'assurance maladie*
- 174 Roren A. *et al.* Fiche pratique n4. *Auto-programme d'exercice : spondylarthrite ankylosante.* *La Lettre du Rhumatologue* 2007 ; 337: 37-38.
- 175 Site de l'assurance maladie, *vivre avec une spondylarthrite ankylosante*  
<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/spondylarthrite-ankylosante/vie-quotidien>
- 176 Base de données publique des médicaments  
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- 177 Site de l'Association Française de formation médicale continue en hépato-gastro-entérologie, article : *toxicité des AINS*  
<https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2004-paris/toxicite-intestinale-des-ains/>
- 178 Base de données publique des médicaments

<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

179 Site de l'Agence mondiale antidopage, article : *the prohibited list*.  
<https://www.wada-ama.org/fr/questions-reponses/sportifs-et-medicaments#item-579>

180 Base de données publique des médicaments  
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

181 Site de l'Assurance Maladie  
<https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/memos/paracetamol-securisation-de-la-dispensation>

182 Base de données publique des médicaments  
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

183 Site de Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, *tramadol-grossesse et allaitement*  
<https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=tramadol>

184 Site de Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, *codéine-grossesse et allaitement*  
<https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=codeine>

185 Site de Pfizer, article : *méthotrexate, flacons (méthotrexate, flacons) mises en garde et précautions*  
<https://www.pfizermedicalinformation.ca/fr-ca/methotrexate/mises-en-garde-et-precautions>

186 Base de données publique des médicaments  
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

187 Haute Autorité de Santé, commission de la transparence, avis 20 novembre 2013 sur *Novatrex 2,5mg*  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12801\\_NOVATREX\\_PIS\\_RI\\_Avis1\\_CT12801.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12801_NOVATREX_PIS_RI_Avis1_CT12801.pdf)

188 Base de données publique des médicaments  
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

189 Site de Société Suisse de Rhumatologie, article *Sulfasalzine, 02-2019*

190 Site de Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, *sulfazasine-grossesse et allaitement*  
<https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=sulfazasine>

191 Base de données publique des médicaments  
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

192 Site de Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, *anti-TNF alpha*  
<https://www.lecrat.fr/medicament.php>

193 Site de Centre de Référence sur les Agents Tératogènes  
<https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=adalimumab>

194 Site de la commission européenne, *Cosentyx®*

[https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201120149558/anx\\_149558\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201120149558/anx_149558_fr.pdf)

195 Site de Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, *secukinumab*  
<https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=secukinumab>

196 Site de l'hôpital européen George-Pompidou AP-HP, article : *historique de la chimiothérapie*  
<https://www.oncologie-medicale-hegp.fr/chimiotherapie/>

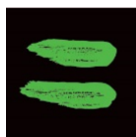
197 Site du Collège national de Pharmacologie Médicale, article *anti-TNF alpha* du 15 mai 2019  
<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-tnf-alpha>

198 Commission de transparence de la Haute Autorité de Santé, *ixékizumab* 16 septembre 2020  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-10/taltz\\_spa\\_16092020\\_synthese\\_ct18662.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-10/taltz_spa_16092020_synthese_ct18662.pdf)

199 Commission de transparence de la Haute Autorité de Santé, *upadacitinib* 5 mai 2021  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19044\\_RINVOQ\\_SA\\_PIC\\_EL\\_AvisDef\\_CT19044.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19044_RINVOQ_SA_PIC_EL_AvisDef_CT19044.pdf)

200 Fiche de la Commission Européenne, Rinvoc partie *mécanisme d'action*.  
[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)

# Annexe



## Liste de vérification aux fins d'une demande d'autorisation d'usage à des fins thérapeutiques (AUT)

Logo de  
l'OAD

Cette liste de vérification sert à orienter le sportif et son médecin quant aux exigences relatives à une demande d'AUT, lesquelles permettront au comité responsable (CAUT) d'évaluer si les critères applicables énoncés dans le Standard international pour les autorisations d'usage à des fins thérapeutiques (SIAUT) sont respectés.

Veillez noter que la présentation d'un formulaire de demande d'AUT seul ne suffit pas; celui-ci **DOIT** être accompagné de tous les documents pertinents. *Un formulaire de demande et une liste de vérification dûment remplis NE garantissent PAS l'octroi d'une AUT.* Par ailleurs, dans certains cas, une demande pourrait être admissible sans inclure tous les éléments de la liste de vérification.

<b>Le formulaire de demande d'AUT</b> satisfaisait aux exigences suivantes :	
	Toutes les sections étaient remplies, à la main dans une écriture lisible.
	Tous les renseignements étaient fournis dans une langue acceptée par l'OAD.
	Le médecin soumettant la demande avait signé le formulaire.
	Le sportif faisant l'objet de la demande avait signé le formulaire.
<b>Le rapport médical</b> comprenait les éléments suivants :	
	Données anamnestiques : symptômes, âge à l'apparition, évolution de la maladie, début de traitement, symptômes typiques et complications (le cas échéant)
	Résultats de l'examen physique
	Interprétation des symptômes, des signes cliniques et des résultats de tests par un médecin
	Diagnostic établi selon les critères courants reconnus à l'échelle internationale
	Substance prescrite, posologie (dose et fréquence), voie d'administration
	Attestation du suivi/de la surveillance du sportif par un médecin
<b>Résultats de tests diagnostiques</b> fournis (copies des originaux ou documents imprimés)	
	Épreuves de laboratoire (le cas échéant)
	Épreuves d'imagerie ou autres tests (le cas échéant)
<b>Renseignements additionnels</b> fournis	
	Selon les exigences de l'OAD

Annexe 1

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens 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 et 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 des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*