

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 22 juin 2026
Par Mme Marie COUPIN**

**Granulomatose avec polyangéite :
Physiopathologie et prise en charge par le pharmacien d'officine**

Membres du jury :

Présidente et conseillère de thèse : Mme Demaret Julie, Maître de Conférences en Immunologie – Praticien hospitalier - Immunologie, CHU de Lille, Département de pharmacie de Lille.

Assesseur : Mme Collet Aurore, Médecin interniste – Immunologie CHU de Lille.

Membres extérieurs :

M. Yamkam Touko Thibaut, Docteur en Pharmacie – Pharmacie du sud Lille.

Mme Faehr Elodie, Docteur en pharmacie – Pharmacie des Remparts Le Quesnoy.

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 2/157

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 2/157

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 4/157

M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 5/157

Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 5/157

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 6/157

M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 7/157

Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 9/157

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 10/157

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 11/157

M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 11/157

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour
2.3		15/11/2024	Mise à jour
2.4		18/02/2025	Mise à jour

UFR3S-Pharmacie

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



REMERCIEMENTS

A mon président du jury et directeur de thèse,

Madame Julie Demaret, je vous remercie pour l'honneur que vous m'avez fait d'accepter la présidence de mon jury.

Je vous suis particulièrement reconnaissante pour votre bienveillance et vous remercie pour l'aide précieuse que vous m'avez apportée tout au long de la rédaction de ma thèse.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de ma reconnaissance.

A mon assesseur :

Madame Aurore Collet, je vous fais part de mes sincères remerciements pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Je vous remercie également pour le temps que vous avez consacré à mon travail ainsi que pour votre contribution au bon déroulement de la soutenance.

Aux membres extérieurs,

Monsieur Thibaut Yamkam Touko, je te remercie sincèrement d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Je suis très heureuse de pouvoir partager cela avec toi afin de clôturer la fin de ces six belles années d'études passées ensemble.

Madame Elodie Faehr, je t'adresse mes plus profonds remerciements pour ta présence dans mon jury de thèse. La pharmacie m'a permis de faire ta rencontre et travailler à tes côtés a toujours été un réel plaisir. Je te remercie également pour ta bonne humeur au quotidien, ta bienveillance et ton enthousiasme.

A mes parents,

Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous avez pu faire pour moi. Merci de m'avoir soutenue dans mes projets, merci d'avoir toujours été présents, merci pour votre patience et votre amour.

Je vous remercie de m'avoir donné la chance de pouvoir exercer le métier que je souhaitais.

Cette réussite est avant tout la vôtre.

J'espère avoir la chance de pouvoir vous montrer toute ma reconnaissance.

A mes grands-parents,

Je vous suis très reconnaissante pour votre présence indéfectible depuis ces 26 années et je suis consciente de la chance que j'ai de vous avoir auprès de moi.

Je vous remercie également pour votre précieux soutien tout au long de ces années.

Je tenais quand même à préciser que grâce au passage de cette thèse je suis heureuse de ne plus avoir à entendre la fameuse phrase « *Et la thèse, c'est pour quand ?* » ...

J'espère que la vie nous offrira encore plein de bons moments ensemble.

A mon frère,

Merci à toi, même si tu n'es pas très démonstratif et plutôt discret, ta présence est très précieuse pour moi.

J'espère que tu pourras également réaliser tes rêves et être le plus heureux possible.

A ma famille,

Merci à chacun de vous de faire partie de ma vie. Chacun a contribué avec sa petite touche à faire de moi ce que je suis aujourd'hui.

Merci d'être à nouveau présent pour cette étape de ma vie.

A Arthur,

Je te remercie pour ta présence et ta bonne humeur constante.

Je suis très heureuse que la faculté nous ait permis de se rencontrer.

Je te remercie du fond du cœur pour toute ta bienveillance, ton soutien, et tous tes gestes du quotidien.

Je suis reconnaissante de la chance que j'ai de t'avoir à mes côtés.

Merci également pour tous les merveilleux moments que nous avons déjà eu la chance de partager et j'espère que ce n'est que le début.

A mes amis,

Je vous remercie pour tous les bons moments que l'on a pu vivre ensemble, que ce soit au lycée ou à la faculté.

Merci également pour vos conseils et votre soutien quand c'était nécessaire.

Merci à Matthieu, mon binôme, pour tous les bons souvenirs que nous avons pu créer durant ces 6 années. Merci à toi d'avoir supporté mon mauvais caractère durant les TP. J'espère que nous aurons l'occasion de partager à nouveau de très bons moments.

A la pharmacie Havet,

Je vous remercie de m'avoir permis de découvrir le monde de la pharmacie. Je vous remercie tous pour votre bienveillance constante et tous vos précieux conseils.

Vous m'avez permis de m'épanouir et de me donner une très belle première expérience en pharmacie.

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS OFFICIELLES	21
LISTE DES FIGURES	24
LISTE DES TABLEAUX.....	25
LISTE DES ANNEXES	26
INTRODUCTION	27
PARTIE I : LA PHYSIOPATHOLOGIE	28
I. GENERALITES	28
A) DEFINITION	28
B) LA PREVALENCE	28
C) LES SYMPTOMES	29
1) LES MANIFESTATIONS ORL.....	29
2) LES MANIFESTATIONS PULMONAIRES	30
3) LES MANIFESTATIONS RENALES	30
4) LES MANIFESTATIONS CARDIOVASCULAIRES	31
5) LES MANIFESTATIONS GASTRO-INTESTINALES	31
6) LES MANIFESTATIONS ARTICULAIRES ET/OU MUSCULAIRES	32
7) LES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES	32
8) AUTRES MANIFESTATIONS	32
D) ÉVOLUTION ET PRONOSTIC DE LA MALADIE.....	33
II. MECANISMES DE LA PATHOLOGIE	35
A) DESCRIPTION DU MECANISME AUTO-IMMUN	35
B) ANATOMIE PATHOLOGIQUE	39
III. MISE EN PLACE DU DIAGNOSTIC	40
A) PRINCIPAUX EXAMENS BIOLOGIQUES.....	41
1) BIOLOGIE USUELLE.....	41
2) BILANS IMMUNOLOGIQUES	41
3) BIOPSIES.....	43
B) EXAMENS RADIOLOGIQUES	44
C) AUTRES EXAMENS	46
PARTIE II : LES TRAITEMENTS	48
I. TRAITEMENTS D'INDUCTION ET D'ENTRETIEN	49
A) LE RITUXIMAB	49

1)	CLASSIFICATION	49
2)	LEGISLATION	49
3)	MECANISME D’ACTION	49
4)	STRATEGIE THERAPEUTIQUE	50
5)	POSOLOGIE	52
6)	EFFETS INDESIRABLES	53
7)	CONTRE-INDICATIONS	54
8)	SURVEILLANCES A ASSOCIER	54
B)	LE METHOTREXATE	55
1)	CLASSIFICATION	55
2)	LEGISLATION	55
3)	MECANISME D’ACTION	55
4)	STRATEGIE THERAPEUTIQUE	56
5)	POSOLOGIE	56
6)	EFFETS INDESIRABLES	56
7)	CONTRE-INDICATIONS	57
8)	SURVEILLANCES A ASSOCIER	57
II. TRAITEMENT D’INDUCTION		58
A)	L’UTILISATION DU CYCLOPHOSPHAMIDE	58
1)	CLASSIFICATION	58
2)	LEGISLATION	58
3)	MECANISME D’ACTION	58
4)	STRATEGIE THERAPEUTIQUE	59
5)	POSOLOGIE	59
6)	EFFETS INDESIRABLES	60
7)	CONTRE-INDICATIONS	60
8)	SURVEILLANCES A ASSOCIER	61
III. LES TRAITEMENTS D’ENTRETIEN		62
A)	LE MYCOPHENOLATE MOFETIL	62
1)	CLASSIFICATION	62
2)	LEGISLATION	62
3)	MECANISME D’ACTION	62
4)	STRATEGIE THERAPEUTIQUE	63
5)	POSOLOGIE	63
6)	EFFETS-INDESIRABLES	63
7)	CONTRE-INDICATIONS	65
8)	SURVEILLANCES A ASSOCIER	65
B)	L’AZATHIOPRINE	66
1)	CLASSIFICATION	66
2)	LEGISLATION	66
3)	MECANISME D’ACTION	66
4)	STRATEGIE THERAPEUTIQUE	67
5)	POSOLOGIE	67
6)	EFFETS INDESIRABLES	67
7)	CONTRE-INDICATIONS	68
8)	SURVEILLANCES A ASSOCIER	68
C)	UTILISATION DES IMMUNOGLOBULINES	70
D)	LES ECHANGES PLASMATIQUES	71
IV. LA CORTICOTHERAPIE		71

A)	POSOLOGIE	71
B)	BENEFICES DE LA CORTICOTHERAPIE	73
V. ANTIBIOTHERAPIE : TRIMETHOPRIME-SULFAMETHOXAZOLE		73
PARTIE III : CONSEILS A ASSOCIER A L'OFFICINE		75
I. CONSEILLER LE PATIENT VIS-A-VIS DE SES TRAITEMENTS		75
A)	CONSEILS A ASSOCIER A LA SUITE DE LA PRISE DES IMMUNOTHERAPIES	75
1)	RAPPEL DES PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES	75
2)	PRISE EN CHARGE DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS	76
A)	REGLES HYGIENO-DIETETIQUES	76
B)	TRAITEMENT PAR DES MEDICAMENTS CONSEILS	77
C)	TRAITEMENT PAR HOMEOPATHIE	77
D)	TRAITEMENT PAR PHYTOTHERAPIE	78
E)	TRAITEMENT PAR AROMATHERAPIE	78
F)	TRAITEMENT MEDICAMENTEUX NECESSITANT UNE PRESCRIPTION	78
3)	PRISE EN CHARGE DES DIARRHEES	79
A)	REGLES HYGIENO-DIETETIQUES	79
B)	TRAITEMENT PAR HOMEOPATHIE	80
C)	TRAITEMENT PAR PHYTOTHERAPIE	80
D)	TRAITEMENT PAR AROMATHERAPIE	81
E)	TRAITEMENT MEDICAMENTEUX	81
4)	PRISE EN CHARGE DES ANEMIES	82
A)	DEFINITION	82
B)	TRAITEMENT DE L'ANEMIE	82
5)	PRISE EN CHARGE DES NEUTROPENIES	82
A)	DEFINITION	82
B)	TRAITEMENT DE LA NEUTROPENIE	83
C)	CONSEILS A ASSOCIER	83
6)	PRISE EN CHARGE DES THROMBOPENIES	84
A)	DEFINITION	84
B)	TRAITEMENTS	84
C)	CONSEILS A ASSOCIER	84
7)	PRISE EN CHARGE DE LA FATIGUE	85
A)	DEFINITION	85
B)	REGLES HYGIENO-DIETETIQUES	85
C)	TRAITEMENT PAR DES COMPLEMENTS ALIMENTAIRES	86
D)	TRAITEMENT PAR PHYTOTHERAPIE	87
B)	CONSEILS A ASSOCIER A LA SUITE DE LA PRISE DES CORTICOÏDES AU LONG COURS	88
1)	RAPPELS DES EFFETS DES CORTICOÏDES	88
2)	CONSEILS A APPORTER AUX PATIENTS	89
3)	EXEMPLES DE REPAS A METTRE EN PLACE	91
C)	CONSEILS A ASSOCIER A LA SUITE DE LA PRISE DES ANTIBIOTIQUES AU LONG COURS ...	92
D)	RISQUES ET SENSIBILISATION DU PATIENT VIS A VIS DE L'AUTOMEDICATION	93
1)	AUTOMEDICATION AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS	93
A)	RISQUE LIE AU PATIENT LUI-MEME	93
B)	RISQUES LIES AU MEDICAMENT LUI-MEME	94
C)	RISQUE D'INTERACTIONS ENTRE UN MEDICAMENT PRESCRIT ET UN MEDICAMENT	
D)	AUTOMEDICATION	94
2)	AUTOMEDICATION AVEC LES COMPLEMENTS ALIMENTAIRES	95
3)	SENSIBILISATION AU COMPTOIR	97

II.	CONSEILLER LE PATIENT DANS SON PARCOURS DE SOIN	97
A)	APPRENDRE AU PATIENT A DETECTER UNE AGGRAVATION DE SON ETAT OU DE SES SYMPTOMES	97
1)	DETECTER UNE POTENTIELLE ANEMIE	97
2)	DETECTER UNE THROMBOPENIE	98
3)	DETECTER UNE LEUCOPENIE	99
B)	CONSEILLER LE PATIENT DANS SA VIE QUOTIDIENNE	99
1)	L'ORIENTER VERS LA MISE EN PLACE D'UNE ACTIVITE PHYSIQUE ADAPTEE	99
2)	L'AIDER DANS LA MISE A JOUR DES VACCINATIONS	101
3)	PRISE EN CHARGE DES SYMPTOMES DE LA SPHERE ORL	106
C)	CONSEILLER LE PATIENT FACE A SON ALIMENTATION	107
1)	INTERACTIONS PHARMACOCINETIQUES	107
2)	INTERACTIONS PHARMACODYNAMIQUES	108
3)	ALIMENTS LES PLUS A RISQUE D'INTERACTIONS	108
D)	CONSEILLER LE PATIENT QUI SOUHAITE VOYAGER	110
E)	REALISATION DE BILANS A L'OFFICINE	112
1)	BILAN DE PREVENTION	112
2)	REALISATION D'UN BILAN PARTAGE DE MEDICATION	113
F)	INSCRIRE LE PATIENT DANS UN PROGRAMME D'EDUCATION THERAPEUTIQUE	115
1)	BUT DE L'ETP	115
2)	ORGANISATION DE L'ETP	115
3)	THEMES DE L'ETP	115
4)	PROFESSIONNELS DE SANTE IMPLIQUES	116
5)	EXEMPLES DE LIEUX PROPOSANT L'ETP	117
III.	CONSEILS AFIN D'AMELIORER SA SANTE MENTALE	117
A)	L'AIDE DES ASSOCIATIONS DE PATIENTS	117
B)	CONSEILLER LE PATIENT ANXIEUX A L'OFFICINE	118
1)	AVEC LA PHYTOTHERAPIE	119
A)	PLANTES ANXIOLYTIQUES	119
B)	PLANTES INDUCTRICES DU SOMMEIL, ANTIDEPRESSIVES ET ADAPTOGENES	120
2)	AVEC L'HOMÉOPATHIE	121
A)	SELON LA CAUSE DE L'ANXIÉTÉ	121
B)	SELON LES MODALITÉS	121
C)	SELON LES SENSATIONS	121
D)	SELON LES CONSÉQUENCES DE L'ANGOISSE	122
3)	AVEC L'AROMATHERAPIE	122
A)	EN INHALATION	122
B)	DANS LE BAIN	123
C)	EN MASSAGE	123
E)	PAR VOIE ORALE	124
4)	AVEC LA NUTRITHERAPIE	124
5)	CONSEILS HYGIENO-DIÉTÉTIQUES	124
6)	OUTILS A DISPOSITION DU PHARMACIEN	125
	PARTIE IV : OBSERVATION D'UN CAS CLINIQUE AU CHU DE LILLE	126
I.	PRESENTATION DU CAS CLINIQUE	126
II.	APPROCHE AUX URGENCES DE VALENCIENNES	128
III.	TRANSFERT AU CHU DE LILLE	129

A)	REALISATION DE DIFFERENTS BILANS.....	129
B)	MISE EN PLACE DU TRAITEMENT	134
<u>CONCLUSION.....</u>		<u>138</u>
<u>ANNEXES.....</u>		<u>140</u>
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>		<u>148</u>

ABREVIATIONS OFFICIELLES

GPA : Granulomatose avec polyangéite.

ANCA : Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

ORL : Oto-rhino-laryngologie

FFS : Five Factors score

PR3 : Proteinase 3

MPO : Myéloperoxydase

HLA : Human Leukocyte Antigen

IL : Interleukine

CTL A4 : Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein-4

PTPN 22 : Protein tyrosin phosphatase non receptor type 22

TNF : Tumor Necrosis Factor

BAFF : B Cell Activating Factor

APRIL : A proliferation-inducing Ligand

Th: T helper

PNN : Polynucléaire Neutrophile

IFI : Immunofluorescence Indirecte

ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay

TDM : Tomodensitométrie

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration

BNP : Brain Natriuretic peptide

NT-pro BNP : N-terminal pro b-type natriuretic peptide

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ALAT : Alanine Transaminase

ASAT : Aspartate aminotransférase

GGT : Gamma glutamyl transférase

ATC : Anatomique Thérapeutique Chimique

Ig : Immunoglobuline

Fc : Fraction du complément

ADCC : Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity

LB : Lymphocyte B

Bcl 2: B-cell Lymphoma 2

NK : Natural Killer

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

IVD : Injection Intraveineuse Directe

So G5% : Solution de Glucose à 5%

ADN : Acide Désoxyribonucléique

IV : Intraveineux

BVAS : Birmingham Vasculitis Activity Score

IMPDH : Inosine 5-monophosphate Dehydrogenase

MPA : Acide mycophénolique

MMF : Mycophénolate Mofétil

HAS : Haute Autorité de Santé

UV : Ultraviolet

6-MP : 6 mercapto-purine

TGN : Thioguanine Nucléotide

XO : Xanthine oxydase

HPRT : Hypoxanthine Guanine Phosphoribosyl transférase

TPMT : Thiopurine S-methyltransférase

6-MMPN : 6-méthylmercaptapurine nucléotides

VZV : Virus Varicelle-Zona

VHB : Virus Hépatite B

CH : Dilution Hahnemannienne au centième

5HT3 : 5-hydroxytryptamine de type 3

GABA : Acide Gamma-aminobutyrique

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

HTA : Hypertension artérielle

CA : Complément Alimentaire

APA : Activité Physique Adaptée

IGF-1 : Insulin-like Growth Factor One

BCG : Bacille de Calmette-Guérin

VPC 13 : Vaccin pneumococcique conjugué 13-valent

VPP 23 : Vaccin pneumococcique polysaccharidique couvrant 23 sérotypes

DCI : Dénomination Commune Internationale

ETP : Éducation thérapeutique

ARS : Agence Régionale de Santé

DU : Diplôme Universitaire
IMC : Indice de Masse Corporelle
BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
Hb : Hémoglobine
VGM : Volume Globulaire Moyen
PAL : Phosphatase alcaline
CRP : Protéine C Réactive
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
VIH : Virus Immunodéficience Humaine
VCA : Antigène de Capside Virale
EBNA : Virus Epstein Barr
TA : Tension Artérielle
FR : Fréquence Respiratoire
FC : Fréquence Cardiaque
SPO2 : Peripheral Oxygen Saturation
ACP : Auscultation Carido-Pulmonaire
HSMG : Hépatosplénomégalie
BPM : Battement par minute
TGP : Transaminase Glutamo-pyruvique sérique
UI : Unité internationale
NFS : Numération Formule Sanguine

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma représentant la subversion immunitaire induite par la PR3.

Figure 2 : Schéma récapitulatif de la physiopathologie de la GPA.

Figure 3 : Images représentant les ANCA détectés par les différentes techniques d'IFI.

Figure 4 : Radiographie présentant un nodule entouré d'un halo de verre dépoli traduisant une hémorragie périnodulaire.

Figure 5 : Calcul du débit de filtration glomérulaire avec la formule MDRD.

Figure 6 : Calcul du débit de filtration glomérulaire avec la formule CKD-EPI.

Figure 7 : Schéma récapitulatif des traitements les plus utilisés dans la GPA en association aux corticoïdes.

Figure 8 : Calendrier vaccinal chez l'enfant et chez l'adulte.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Récapitulatif des fréquences d'atteinte des différents organes dans la GPA.

Tableau 2 : Récapitulatif des posologies d'induction et d'entretien du Rituximab.

Tableau 3 : Doses de corticoïdes recommandées par le groupe Français d'étude des vascularites dans les vascularites avec ANCA.

Tableau 4 : Doses de corticoïdes recommandées à partir de 5 mois de traitement par le groupe Français d'étude des vascularites dans les vascularites avec ANCA.

Tableau 5 : Rappel des principaux effets indésirables liés aux immunothérapies.

Tableau 6 : Aliments à conseiller et à déconseiller chez un patient traité pour sa GPA.

Tableau 7 : Recommandations vaccinales adaptées pour les patients traités par corticothérapie et immunosuppresseurs.

Tableau 8 : Bilan biologique de notre cas clinique.

Tableau 9 : Bilan urinaire de notre cas clinique.

Tableau 10 : Bilan hématologique de notre cas clinique.

Tableau 11 : Bilan sérologique de notre cas clinique.

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Le score BVAS-WG.

Annexe 2 : Exemple de document à remettre au patient afin de l'aider à faire face aux effets indésirables du traitement.

Annexe 3 : Échelle de fatigue de Pichot permettant d'évaluer la fatigue du patient.

Annexe 4 : Pyramide alimentaire.

Annexe 5 : Exemple de document à remettre au patient pour l'accompagner dans sa pratique sportive.

Annexe 6 : Fiche conseils pour réaliser le lavage de nez réalisée par l'association de patients France Vascularites.

Annexe 7 : Brochure d'informations sur le bilan de prévention à remettre au patient.

Annexe 8 : Brochure d'informations destinée aux patients réalisée par l'association France Vascularites.

INTRODUCTION

La granulomatose avec polyangéïte (GPA) était anciennement connue sous le nom de maladie de Wegener.

En effet, il s'agit du pathologiste berlinois, le docteur Friedrich Wegener, qui a identifié cette maladie en 1937.

Cependant, après la fin de la seconde guerre mondiale Wegener fut arrêté par les alliés car il existait de forts soupçons sur sa participation et sa collaboration à la médecine nazie.

Ainsi, on évitera désormais au maximum de nommer cette maladie sous le nom de maladie de Wegener et on préférera utiliser le terme de granulomatose avec polyangéïte.

Nous étudierons à travers la première partie de ce travail, le mécanisme physiopathologique de cette maladie auto-immune afin de découvrir les symptômes qui en découlent et de mieux comprendre leurs origines.

Nous pourrons également analyser les différentes méthodes et examens permettant de réaliser son diagnostic.

Dans un second temps, nous nous intéresserons et analyserons les différents traitements pharmacologiques à mettre en place pour améliorer la qualité de vie du patient et augmenter son espérance de vie.

Ceci nous permettra également de faire le point sur les différents effets indésirables et contre-indications relatifs à ces traitements.

La troisième partie sera consacrée au rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient atteint de granulomatose avec polyangéïte. Professionnel de santé de proximité, il occupe une place essentielle dans l'accompagnement, l'éducation thérapeutique, la prévention et l'écoute du patient. Nous mettrons l'accent sur la prise en charge de l'anxiété, puisqu'elle représente une demande majeure à l'officine.

Enfin, la dernière partie sera l'occasion de découvrir un cas clinique auquel j'ai pu assister en stage hospitalier de 5^e année pendant lequel a été diagnostiqué une GPA.

Cette étude de cas permettra d'illustrer concrètement le déroulement des examens diagnostiques ainsi que les traitements instaurés en vue d'obtenir une éventuelle rémission.

PARTIE I : LA PHYSIOPATHOLOGIE

I. Généralités

A) *Définition*

La granulomatose avec polyangéïte (GPA) aussi connue sous le nom de maladie de Wegener correspond à une vascularite nécrosante qui combine une inflammation de la paroi vasculaire avec une granulomatose périvasculaire et extravasculaire. Elle affecte notamment les petits et les moyens vaisseaux sanguins. Cette vascularite est associée à la présence d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) dirigés contre la protéinase 3 (PR3). (1)

B) *La prévalence*

La GPA peut se révéler à tous les âges mais l'âge moyen du diagnostic se situe entre 45 et 60 ans. Il existe également des formes pédiatriques et surtout gériatriques.

Elle atteint aussi bien les femmes que les hommes avec cependant une légère prédominance masculine.

On estime la prévalence de cette pathologie dans le monde à environ 1 sur 42 000.

En France, en 2000, on estimait 22 cas par million d'habitants avec une incidence évaluée entre 7 et 12 nouveaux cas par million d'habitants par an. (2)

La prévalence de la GPA augmente en suivant un gradient sud-nord en Europe, passant de 20 cas par million d'habitants dans le sud de l'Europe à 150 cas par million d'habitants dans le nord de l'Europe.

En revanche, la GPA est rarement retrouvée sur le continent Africain. L'ethnie caucasienne est donc celle qui est le plus fréquemment atteinte avec environ 90% des patients atteints. (3)

Les poussées de GPA seraient également influencées par des variations climatiques avec notamment une augmentation de nouveaux cas pendant l'hiver. (2)

L'incidence de la GPA semble être en augmentation ces dernières années. En effet, une étude norvégienne réalisée en 2001 a montré un triplement de nouveaux cas mais il ne faut pas oublier que cette évolution peut-être également liée à une meilleure connaissance de la GPA ainsi qu'à une utilisation à plus large échelle des ANCA comme outils diagnostiques. (4)

C) Les symptômes

Cliniquement, la GPA touche plus particulièrement la sphère ORL, les poumons et les reins. On note également la présence de signes constitutionnels tels que la fièvre, l'asthénie, ou la perte de poids qui sont présents dans 50% des cas mais qui restent cependant non spécifiques. (5)

On distingue également dans cette maladie les formes généralisées, diffuses, caractérisées par une atteinte rénale et/ou une hémorragie alvéolaire importante et évolutive et/ou une atteinte d'un ou plusieurs organes associés à des signes généraux aux formes localisées.

Celles-ci se limitent principalement au niveau respiratoire : atteinte ORL et/ou pulmonaire mais cette fois sans hémorragie alvéolaire.

De plus, on peut retrouver une atteinte cutanée dans certains cas.

Dans ces formes localisées, on ne retrouve pas d'atteinte rénale, ni d'altération de l'état général. Le pronostic vital n'est ainsi pas engagé. Les formes localisées constituent 30% des cas de granulomatose avec polyangéïte. (6)

Il est possible de passer d'une forme à l'autre au cours de l'évolution de la maladie.

Les principales manifestations cliniques sont donc :

1) Les manifestations ORL

Il s'agit des signes les plus fréquents, retrouvés chez 70 à 100% des patients. Ces signes peuvent être modérés et non spécifiques mais également « trainants » depuis plusieurs années.

Les manifestations ORL sont caractérisées notamment par une sinusite, une rhinite trainante, des épistaxis, une surdité. On peut retrouver par ailleurs une sténose sous-

glottique et un tableau de pseudo-tumeur inflammatoire orbitaire avec exophtalmie unilatérale dans de plus rares cas.

La biopsie des lésions ORL peut orienter le diagnostic puisqu'elle peut confirmer les lésions inflammatoires et nécrotiques avec la présence de granulomes.

Ces signes sont très souvent révélateurs de la maladie. (7)

2) Les manifestations pulmonaires

Celles-ci sont non spécifiques avec présence d'une toux, d'une dyspnée, d'hémoptysie ou encore de douleurs thoraciques. Ces signes sont présents dans 50 à 75% des cas.

À la suite de la réalisation de différents examens, on peut noter la présence de nodules pulmonaires unis ou bilatéraux, uniques ou multiples, dans la moitié des cas excavés avec une paroi plutôt épaisse. Il s'agit des lésions les plus spécifiques de la GPA. On peut trouver également la présence d'infiltrats pulmonaires uni ou bilatéraux, des sténoses, et des masses pulmonaires granulomateuses pseudo-tumorales.

Enfin, on peut retrouver une manifestation potentiellement grave qui est l'hémorragie alvéolaire.

La fibroscopie avec biopsie et les prélèvements bactériologiques peuvent écarter les diagnostics différentiels et ainsi confirmer le diagnostic de la GPA lorsque ceux-ci démontrent la présence de lésions granulomateuses endobronchiques. (8)

3) Les manifestations rénales

La prévalence de ces manifestations varie entre 45 et 90%.

Le tableau clinique peut uniquement associer une micro-hématurie et une protéinurie glomérulaire de faible débit sans forcément la présence d'une dysfonction rénale.

Les manifestations rénales se caractérisent par une insuffisance rénale qui sera rapidement progressive avec une glomérulonéphrite extra-capillaire à croissants.

Dans la majorité des cas, l'histologie rénale montre une atteinte glomérulaire qui se définit par une nécrose focale des capillaires du floculus à l'origine d'une réaction

proliférative des cellules épithéliales formant ainsi des croissants cellulaires extra-capillaires envahissant la chambre urinaire glomérulaire. La prolifération cellulaire est combinée à une réaction inflammatoire (8)

Le principal risque de celle-ci est d'évoluer vers une insuffisance rénale sévère. C'est pourquoi il est primordial de la traiter rapidement. En effet, on peut espérer une réversibilité partielle ou totale sous traitement.

Il est également important de mettre en place une surveillance systémique du sédiment urinaire et de la protéinurie chez les patients suivis pour une GPA.

On peut aussi retrouver une glomérulonéphrite rapidement progressive qui se manifeste par une dégradation suraiguë de la fonction rénale qui peut conduire à une insuffisance rénale terminale en quelques jours.

L'association des manifestations pulmonaires caractérisées par une hémorragie intra-alvéolaire et d'une insuffisance rénale rapidement progressive définit le syndrome pneumo-rénal dans la GPA.

4) Les manifestations cardiovasculaires

Celles-ci sont signalées par 10% des patients.

Les principales atteintes retrouvées seront la coronarite et la péricardite. Nous pourrions également retrouver de façon moins fréquente, des troubles du rythme supraventriculaire, des troubles de la conduction ainsi que de la cardiomyopathie ou une valvulopathie aortique. (9)

5) Les manifestations gastro-intestinales

Elles sont souvent non spécifiques : présence de douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées.

Cependant 22 à 45% des patients présentent des manifestations graves qui nécessitent fréquemment une intervention chirurgicale comme pour une perforation intestinale, de l'iléon mais également une pancréatite qui représentent des causes importantes de décès.

6) Les manifestations articulaires et/ou musculaires

Elles surviennent pour environ la moitié des patients. Ce sont d'authentiques polyarthrites. (7) L'atteinte va ressembler à une polyarthrite rhumatoïde avec la présence des facteurs rhumatoïdes mais il n'y aura pas d'atteinte érosive et donc pas de déformation ni de destruction de l'articulation.

La plupart du temps, on observe une atteinte polyarticulaire et symétrique.

Les articulations qui seront le plus touchées seront les chevilles, les poignets et les genoux. (10)

7) Les manifestations neurologiques

La neuropathie périphérique fait partie des manifestations qui sont fréquemment décrites dans la GPA. On note une prévalence entre 16 et 44%.

Elle est décrite par une multinévrite asymétrique secondaire à l'ischémie des nerfs périphériques.

L'atteinte du système nerveux central reste elle, relativement rare (<10%).

Il s'agit la plupart du temps de céphalées, d'atteinte des paires crâniennes, d'un syndrome méningé voire un déficit central, moteur ou sensitif. (8)

8) Autres manifestations

Elles sont dans la plupart des cas non spécifiques de la maladie et traduisent généralement l'atteinte des vaisseaux de petit calibre comme par exemple les signes cutanés (3) : vascularite leucocytoclasique, purpura, ulcère cutané. (11)

La présence d'un purpura vasculaire très souvent localisé aux membres inférieurs est notée chez 10 à 50% des patients. Ces lésions pétéchiales infiltrées sont dans la plupart des cas limitées mais peuvent également évoluer vers la nécrose et même vers la gangrène distale. (8)

Enfin, on peut retrouver des formes gynécologiques avec atteintes mammaires ou utérines.

Le tableau 1 ci-dessous résume les différentes atteintes d'organes retrouvées dans la GPA et leurs fréquences.

Organe/système/atteinte	Exemple d'atteinte	Fréquence, % (extrêmes)
Système nerveux central	Accident vasculaire cérébral; pachyméningite; atteinte pituitaire granulomateuse	8 (0-14)
ORL	Otite séreuse; rhinite croûteuse; sinusite; perforation nasale	70 (56-99)
Ophthalmologique	Kératite; épisclérite; sclérite; uvéite; rétinite; dacryocystite	34 (2-61)
Gastro-intestinal	Douleurs; ulcérations granulomateuses; perforations ischémiques; lésions pancréatiques	9 (0-24)
Cardiaque	Coronaropathie silencieuse; infarctus; valvulopathies; troubles de conduction	13 (0-30)
Rénal	Glomérulonéphrite pauci-immune; glomérulonéphrite nécrosante	58 (18-100)
Pulmonaire	Nodules, excavés ou non; hémorragie alvéolaire; sténoses sous-glottiques et/ou endobronchiques	57 (40-100)
Système nerveux périphérique	Multinévrite	20 (7-68)
Dermatologique	Purpura nécrotique; ulcérations; pyoderma gangrenosum	29 (12-50)

Tableau 1 : Récapitulatif des fréquences d'atteinte des différents organes dans la GPA. (12)

D) Évolution et pronostic de la maladie

On remarque une évolution importante du pronostic de la maladie depuis l'utilisation des corticoïdes et des immunosuppresseurs. En effet, avant leur utilisation, la GPA était responsable d'une mortalité très importante. La mortalité était presque constante dans les formes diffuses et liée en particulier aux atteintes rénales et pulmonaires.

Actuellement et en lien avec l'instauration des traitements, on arrive à obtenir une rémission des patients dans plus de 80% des cas. Ainsi, le taux de mortalité à 5 ans ne dépasse pas les 20% et le taux de survie atteint 75% à 10 ans. (13)
Malheureusement la mortalité est désormais plus fréquemment secondaire aux effets secondaires des traitements plutôt qu'à la GPA puisque certains patients peuvent être atteints d'une insuffisance rénale sévère.

Il existe différents facteurs prédictifs de la survie des patients. Un score a notamment été développé en 2009 par Le Groupe Français d'Étude de Vascularites afin de démontrer les conséquences pronostiques de la dysfonction rénale résiduelle et de l'atteinte ORL initiale. (14)

Le Five factors score (FFS) ou score pronostique FFS est basé sur les critères suivants :

1. *Age >65 ans : +1 point*
2. *Insuffisance rénale (créatinine > 150 µmol/l : +1 point*
3. *Insuffisance cardiaque (diagnostic clinique) : +1 point*
4. *Atteinte digestive sévère (hémorragie, perforation, pancréatite) : +1 point*
5. *Atteinte ORL (diagnostic clinique confirmé à l'imagerie) : -1 point*

Selon ce score, la mortalité sur cinq ans est estimée à 9% pour un score égal à 0, à 21% pour un score de 1 et à 40% pour un score de 2.

Ainsi, l'implication viscérale pèse fortement sur le résultat alors que les manifestations ORL sont des éléments favorables pour le pronostic. (15)

Par exemple, un patient en dialyse chronique aura une mortalité de 20% à 1 an du diagnostic.

Plusieurs études décrivent une prévalence de l'insuffisance rénale terminale de 23% 10 ans après le diagnostic. (16)

Le FFS permet ainsi de renseigner sur le pronostic de la GPA mais ne permet pas de déterminer la thérapeutique contrairement aux autres vascularites nécrosantes.

Néanmoins, l'âge est également un facteur important à prendre en compte puisque de nombreuses études corrélient la mortalité des patients de plus de 65 ans aux effets secondaires des immunosuppresseurs. (17)

Il existe également un risque important de récurrence qui peut survenir plusieurs mois ou plusieurs années après la rémission.

Malgré un traitement immunosuppresseur prescrit à long terme, on obtient un taux de rechute supérieur à 40% 5 ans après les premiers symptômes.

On retrouve notamment une corrélation entre la présence d'ANCA de type anti-PR3 et le risque élevé de rechute.

Le risque de rechute sera plus important avec ce type d'ANCA qu'avec les ANCA de type anti-MPO. (18)

Selon une étude réalisée en 2008, le risque de récurrence dans la GPA serait relié à 3 facteurs en particulier.

Premièrement, au traitement immunosuppresseur puisqu'un patient qui reçoit une dose de cyclophosphamide supérieure à 10g dans les 6 premiers mois, ou une corticothérapie supérieure à 20 mg/jour pendant les 3 premiers mois, ou un immunosuppresseur avec le cotrimoxazole aura un risque de récurrence moins important. Ensuite, à la présence d'ANCA au diagnostic qui augmente le risque de récurrence ultérieure à la maladie.

Et enfin, aux organes touchés lors de la première poussée. Le risque de rechute sera plus élevé si une atteinte myocardique ou pulmonaire est décrite.

A l'inverse, le risque de rechute diminue si une atteinte glomérulaire initiale sévère est relevée. (14)

II. Mécanismes de la pathologie

A) *Description du mécanisme auto-immun*

La pathogénie de la granulomatose avec polyangéite n'est pas encore entièrement élucidée à l'heure actuelle.

Il existe différents éléments prédisposant son apparition.

Premièrement, on peut citer des facteurs génétiques : certains haplotypes HLA ainsi que certains polymorphismes de gènes qui codent des protéines impliquées dans la réponse immune comme IL-10, CTLA4, PTPN22. (19)

Une forte prévalence a ainsi été associée à l'allèle HLA-DPB1*04 :01 et un polymorphisme dans les gènes de l' α 1-antitrypsine et de PR3 a été relevé chez les patients atteints. (20)

Ensuite, on peut aussi citer des facteurs environnementaux comme une exposition à la silice, l'inhalation de poussières notamment chez les patients qui travaillent dans l'élevage, l'exposition à des polluants industriels dérivés de métaux lourds ou d'hydrocarbures volatiles ainsi que le portage nasal du staphylocoque doré (*Staphylococcus aureus*). (21)

Il a été relevé qu'un portage chronique du staphylocoque doré serait associé à un risque important de rechute dans la GPA.

Les facteurs environnementaux sont cependant uniquement retrouvés chez 10% de l'ensemble des patients atteints de cette pathologie. (22)

La GPA s'expliquerait en premier lieu par l'activation des cellules présentatrices d'antigènes par des composants bactériens puis dans un second temps par la stimulation des lymphocytes Th17 par l'IL-23.

Ces lymphocytes produisent ensuite l'IL-17 afin d'activer les macrophages.

Les macrophages activés sécrètent par la suite des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 et le TNF- α qui activeront les polynucléaires neutrophiles.

Ceci induit ainsi une translocation de la protéinase 3 (PR3) à leur surface et sa libération dans la circulation. Les neutrophiles libèrent à leur tour des cytokines comme BAFF et APRIL qui vont stimuler la production d'ANCA.

Ainsi, la génération d'une réponse humorale anti-PR3 par les lymphocytes B conduit à la production des ANCA qui peuvent cependant interférer avec la PR3 membranaire des neutrophiles et donc modifier leur fonction cellulaire.

Cela va rendre les neutrophiles auto-réactifs vis-à-vis des structures endothéliales et être à l'origine des symptômes retrouvés. (14)

En parallèle, des neutrophiles recrutés au niveau du site inflammatoire vont être activés et induire une libération incontrôlée de médiateurs délétères pour les tissus de l'individu.

Ainsi, cela conduit à des lésions vasculaires dans les petits vaisseaux.

Ceci est responsable d'hémorragies et de libération de protéines plasmatiques dans les parois des vaisseaux et du tissu extravasculaire adjacent.

Il survient ensuite une apoptose précoce des neutrophiles qui, associée à une diminution de leur clairance par les macrophages induit une libération de médiateurs toxiques et des lésions inflammatoires qui se transforment en vascularites nécrosantes. (23)

Les acteurs clés de la GPA sont donc les neutrophiles puisque ce sont eux qui expriment l'autoantigène, la protéinase 3 et que leur régulation est ainsi altérée chez les patients atteints de GPA.

L'auto-antigène protéinase 3 exprimé à la membrane des neutrophiles apoptotiques déclenche une réponse d'alerte au système immunitaire qui favorise la mise en place d'une réponse auto-immune.

En effet, cela va alerter les cellules dendritiques plasmocytoïdes qui vont cesser la génération de lymphocytes CD4+ régulateurs et promouvoir la production de lymphocytes activés Th9 et Th2. (7)

L'expression de la PR3 à la surface de cellules apoptotiques initie la production élevée de cytokines pro-inflammatoires et induit un phénomène d'auto-entretien.

Ainsi, la PR3 joue un rôle important dans la pérennisation de la réponse inflammatoire et dans l'inhibition du retour à l'homéostasie. (24)

Dans la GPA, on a remarqué différentes anomalies immunitaires qui confirment l'idée d'une subversion de la réponse immunitaire.

En effet, le nombre de cellules dendritiques circulantes est diminué, et les lymphocytes T régulateurs montrent une déficience fonctionnelle.

De plus, on note une grande quantité de lymphocytes pro-inflammatoires tels que des Th9/Th2 et des Th17 (figure 1).

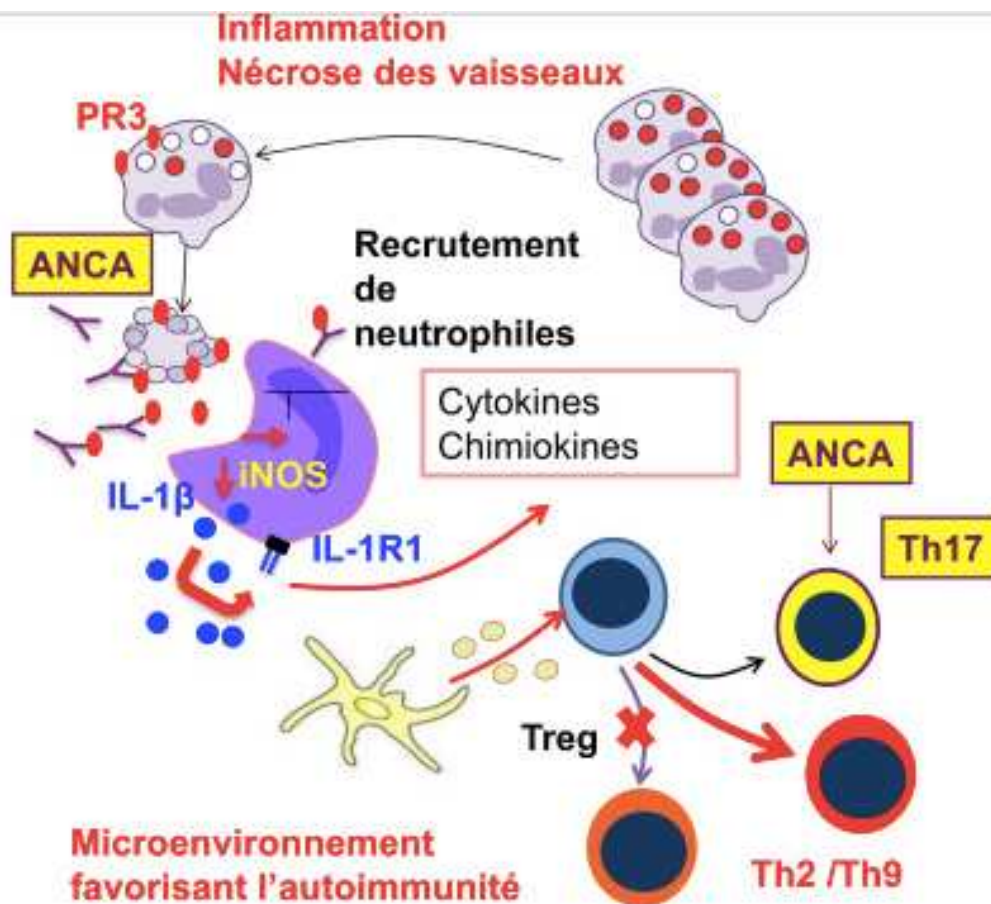


Figure 1 : Schéma représentant la subversion immunitaire induite par la PR3. (23)

La formation de granulomes dans les phases précoces de la pathologie est liée à la présence de lymphocytes T de type Th1 sous l'effet de l'IL12 produite par les cellules dendritiques activées alors que l'atteinte vasculaire qui apparaît plus tardivement et que l'on retrouve dans les formes diffuses sont liées à la présence de lymphocytes T de type Th2.

La figure 2 ci-dessous permet de récapituler ces propos et donc la physiopathologie de la GPA.

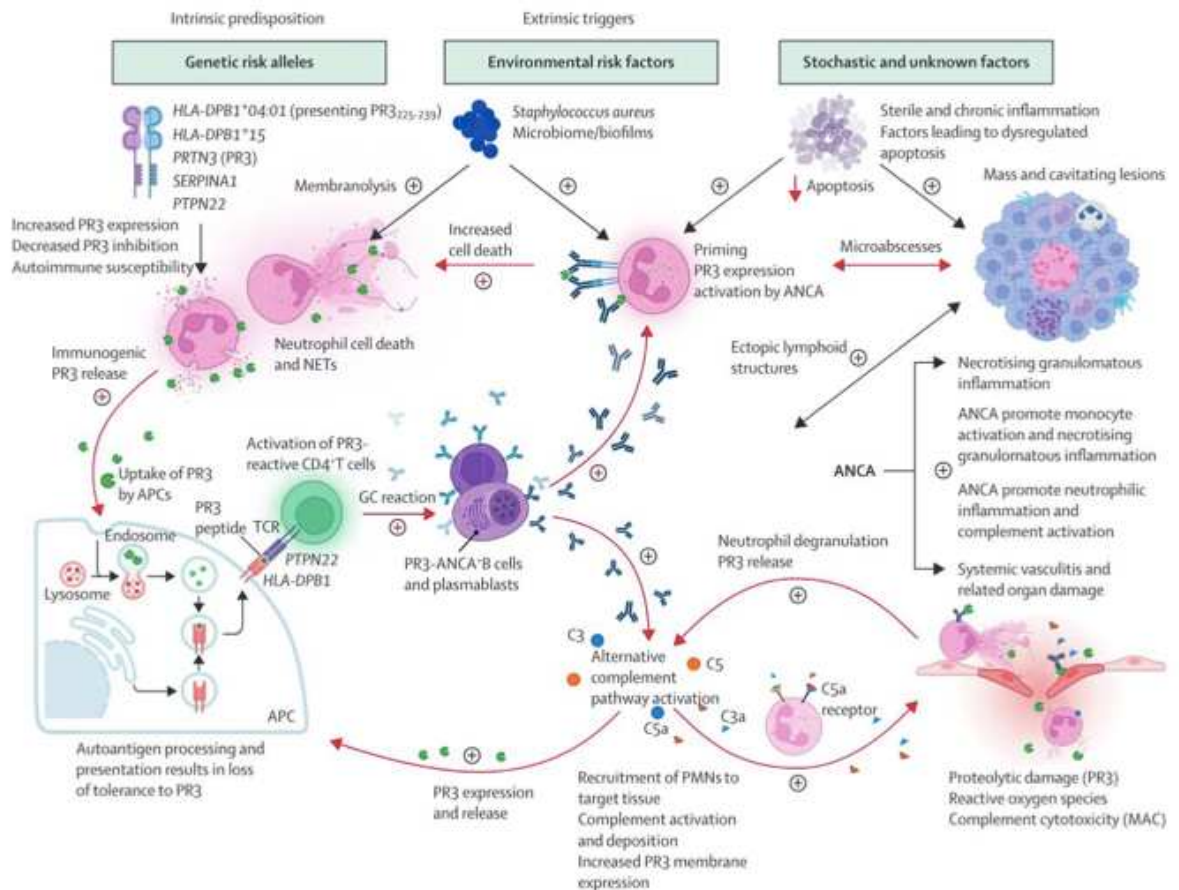


Figure 2 : Schéma récapitulatif de la physiopathologie de la GPA. (25)

B) Anatomie pathologique

La GPA peut être définie histologiquement par trois lésions différentes : une vascularite, une nécrose ainsi qu'un granulome.

La granulomatose avec polyangéite associe une nécrose ischémique en carte de géographie (cela correspond à une formation d'abcès amicrobiens) à une granulomatose polymorphe combinant des polynucléaires, des lymphocytes et des cellules géantes multinucléées. (2)

En effet, la vascularite nécrosante peut être responsable d'une thrombose des artères de plus gros calibre et ainsi conduire à une nécrose ischémique qui peut être la cause de la défaillance multiviscérale.

Le plus souvent la vascularite touche des vaisseaux de petit calibre comme des veinules, des capillaires et des artérioles et de manière plus rare des vaisseaux de moyens calibres.

III. Mise en place du diagnostic

L'American College of Rheumatology (ACR) a proposé des critères en 1990 afin de diagnostiquer la GPA. (26) Ces critères ont d'ailleurs été validés par la conférence de consensus de Chapel Hill en 1993.

Ils comportent uniquement des critères cliniques, histologiques et radiologiques puisqu'ils ont été développés avant que la recherche d'ANCA ne soit utilisée en tant que test diagnostique. (27)

Ainsi, si 2 critères sont retenus cela permet de poser le diagnostic de GPA avec une sensibilité de 88,2% et une spécificité de 92%.

Critères de l'ACR pour la granulomatose avec polyangéïte :

1. *Inflammation nasale ou orale (épistaxis, ulcérations)*
2. *Anomalies à l'imagerie pulmonaire (nodules excavés ou non, infiltrats fixes)*
3. *Anomalies du sédiment urinaire avec hématurie ou présence de cylindres hématiques*
4. *Inflammation granulomateuse à la biopsie (dans la paroi ou autour des artères ou artérioles)*

Ces critères ont cependant été mis à jour en 2022 par l'ACR et la European League Against Rheumatism (EULAR). Ils prennent cette fois en compte les données cliniques, biologiques et d'imagerie. Ils s'appliquent à un patient suspect de vascularite afin d'en distinguer les différentes formes :

- Atteinte nasale : épistaxis, ulcération, lésion crouteuse, congestion, obstruction nasale ou perforation septale : + 3 points
- Atteinte cartilagineuse (inflammation des oreilles ou du cartilage nasal), voix rauque ou stridor, atteinte endobronchique ou nez en pied de marmite : + 2 points
- Hypoacousie de transmission ou sensorielle : + 1point
- Présence de C-ANCA ou d'anticorps anti-PR3 : +5 points

- Nodule pulmonaire, masse ou cavité sur l'imagerie thoracique : +2 points
- Présence à l'histologie de granulome, d'inflammation granulomateuse extravasculaire ou présence de cellules géantes +2 points
- Aspect inflammatoire, inflammation, congestion ou écoulement nasal, sinusite ou mastoïdite à l'imagerie : +1 point
- Glomérulonéphrite pauci-immune à l'histologie : +1 point
- Présence de P-ANCA ou d'anticorps anti-MPO : -1 point
- Taux d'éosinophiles ≥ 1 G/L : - 4 points (28)

Un score supérieur ou égal à 5 points permet d'affirmer le diagnostic avec une sensibilité de 84% et une spécificité de 95%. (29)

A) Principaux examens biologiques

1) Biologie usuelle

La GPA peut être détectée par différents éléments biologiques.

Tout d'abord, grâce à la biologie usuelle, on peut mettre en évidence différents éléments qui vont caractériser la phase active de la maladie. En effet, un syndrome inflammatoire non spécifique peut-être observé avec notamment une anémie inflammatoire, une augmentation de la protéine C-réactive et des alpha2 globulines. (30)

Au niveau de la numération formule sanguine (NFS) on retrouve une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et dans 15% des cas, une hyperéosinophilie transitoire.

2) Bilans immunologiques

Ensuite, grâce au bilan immunologique on pourra mettre en lumière la présence d'ANCA puisque ceux-ci sont présents dans plus de 95% des cas de GPA dans sa forme diffuse.

La présence d'ANCA est moins fréquente dans les formes limitées de la maladie. Il ne faut toutefois pas écarter le diagnostic si ce marqueur revient négatif. (14)

Les ANCA, autrement dit les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles sont une famille d'auto-anticorps dirigés contre des antigènes contenus dans les granules primaires ou dans les granules azurophiles du cytoplasme des polynucléaires neutrophiles et des monocytes. Ces antigènes sont la myéloperoxydase (MPO) et la protéinase 3 (PR3).

Il existe également d'autres cibles pour les ANCA comme l'élastase, la cathepsine G ou encore la lactoferrine mais celles-ci n'ont pas de pertinence clinique donc il n'est pas nécessaire de les rechercher. (24)

La méthode initiale qui permet la détection des ANCA correspond à l'immunofluorescence indirecte (IFI) sur des polynucléaires fixés dans l'alcool.

Ainsi, deux types de fluorescence existent.

On trouve tout d'abord la fluorescence cytoplasmique des polynucléaires appelée c-ANCA qui est définie par une fluorescence diffuse et finement granuleuse du cytoplasme des PNN avec une accentuation entre les lobes du noyau.

La cible des c-ANCA est dans la majorité des cas la PR3. (31)

La fluorescence périnucléaire des polynucléaires appelée p-ANCA caractérisée par une fluorescence autour du noyau dont la MPO est la cible principale est également évaluée (Figure 3).

Ainsi, l'IFI correspond généralement à la première étape du diagnostic. (32)



Figure 3 : Images représentant les ANCA détectés par les différentes techniques d'IFI. (33)

Ensuite, la recherche d'ANCA repose sur une combinaison avec une autre technique qui analyse la spécificité des ANCA contre la MPO et la PR3. Ces tests restent variables selon les centres mais reposent notamment sur l'ELISA, la fluorimétrie en flux ou le dot blot. (24)

Le titre d'ANCA et essentiellement les anti-MPO sont corrélés à l'activité clinique de la maladie.

A l'inverse, un ANCA négatif est un bon indicateur pour conclure que la maladie est bien contrôlée.

Pour le suivi et donc pour détecter une rechute de la maladie, l'ELISA sera à privilégier à l'IFI puisque la première technique donne des valeurs quantitatives alors que la seconde est semi-quantitative et dépend du technicien qui effectue l'analyse. (32)

Ainsi, le test permettant de rechercher les Ac anti-PR3 possède une excellente spécificité : supérieure à 95%, permettant d'affirmer le diagnostic de GPA. (8)

3) Biopsies

Le diagnostic histologique sera réalisé au travers de différentes biopsies orientées.

Il existe différents sites que l'on pourra biopsier afin d'émettre un diagnostic.

Premièrement, on pourra faire une biopsie pulmonaire. Celle-ci pourra cibler un nodule ou le parenchyme qui a subi une hémorragie alvéolaire. Cette biopsie permettra de constater le granulome palissadique au sein duquel les vaisseaux présentent une vascularite artériolaire.

Cependant cette technique est marquée par une mortalité et morbidité non négligeables donc il est nécessaire de discuter de sa nécessité chez un patient avec un tableau clinique évocateur et la présence d'ANCA cytoplasmique anti-PR3.

Ensuite, on retrouve la biopsie naso-sinusienne qui est, contrairement à la biopsie précédente, simple à réaliser. Il faudra réaliser des prélèvements en zone granulomateuse.

De plus, lorsque l'on retrouve des anomalies du sédiment urinaire, une protéinurie et/ou une altération de la fonction rénale, il sera nécessaire de réaliser une biopsie rénale. Celle-ci va permettre de mettre en évidence une glomérulonéphrite extra-capillaire et des signes directs de la vascularite.

Elle permettra également de mesurer le degré de l'atteinte parenchymateuse et des lésions fibreuses déjà présentes ainsi qu'une potentielle composante de nécrose

tubulaire associée. En plus de permettre le diagnostic, cette biopsie pourra également communiquer des informations sur le pronostic rénal grâce aux classifications de Berden et al mais aussi de Brix et al. (34)

Si le patient présente une neuropathie périphérique on pourra réaliser une biopsie musculaire ou neuro-musculaire et une biopsie de l'artère temporale si le patient présente des céphalées mais leur pratique systémique n'est pas validée. (7)

B) Examens radiologiques

On peut réaliser une radiographie thoracique de face ou une tomodensitométrie (TDM) pulmonaire qui mettra en évidence des nodules de 0,5 à 10 cm de diamètre qui seront fréquemment excavés. Ensuite, on pourra aussi retrouver des infiltrats et épanchements pleuraux ainsi des hémorragies intra-alvéolaires (Figure 4).(35)

L'infiltration pulmonaire histologique est inflammatoire et composée de cellules diverses avec des micro-abcès qui vont potentiellement s'ouvrir dans les voies aériennes pouvant entraîner la formation d'une cavité.

On pourra également retrouver des foyers de pneumonie en voie d'organisation et des zones de pneumonie obstructive.

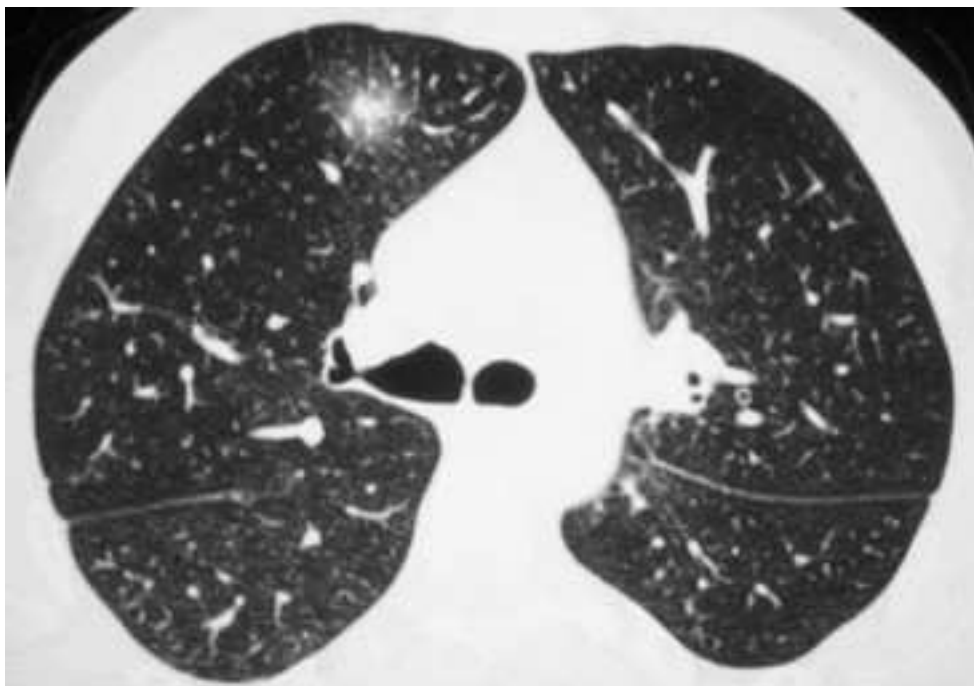


Figure 4 : Radiographie présentant un nodule entouré d'un halo de verre dépoli traduisant une hémorragie périnodulaire. (36)

Les signes au niveau radiologique vont être très polymorphes. En effet, ils auront une évolution souvent subaiguë ou chronique.

Les lésions les plus fréquemment retrouvées vont être des nodules ou des masses constitués d'inflammation granulomateuse et de nécrose qui vont être le plus souvent multiples mais en nombre limité, c'est-à-dire inférieurs à 10.

Leurs parois sont souvent épaisses et irrégulières.

La TDM va être utile afin de révéler des informations supplémentaires.

En effet, elle va pouvoir mettre en évidence de petits nodules ou encore une cavitation intranodulaire non visible sur des radiographies standards.

De plus, celle-ci va communiquer des informations sur des éléments sémiologiques comme par exemple des nodules angiocentriques en rapport avec une branche artérielle pulmonaire ou encore des lésions fibreuses périnodulaires.

Enfin, la TDM va pouvoir permettre de définir le meilleur site pour réaliser la biopsie pulmonaire c'est-à-dire des lésions nodulaires peu nécrotiques.

La TDM pourra traduire également de l'atteinte des voies aériennes même si celle-ci est tardive, souvent localisée au niveau du larynx sous-glottique, à la trachée et aux grosses bronches. Elle va pouvoir déterminer la topographie ainsi que la sévérité des rétrécissements, le caractère intra ou extraluminal de la composante tissulaire.

Enfin, on pourra également mettre en évidence un éventuel épanchement pleural, un pneumothorax ou un hydropneumothorax qui traduiront d'une atteinte pleurale relativement rare dans la GPA.

Les images pulmonaires pourront régresser en quelques semaines ou mois grâce à la mise en place du traitement. (36)

C) *Autres examens*

Un autre examen qui peut être intéressant correspond à une fibroscopie bronchique et à l'étude du liquide broncho-alvéolaire afin de mettre en évidence une potentielle alvéolite lymphocytaire plus ou moins hémorragique qui devra être confirmée par la réalisation du score de Golde (positif si >100). (35)

Le score de Golde est possible grâce à la coloration de Perls met en évidence l'hémosidérine en analysant 100 macrophages. On attribue ensuite un score en fonction de la quantité d'hémosidérine dans le macrophage. Ainsi, on obtiendra un score allant de 0 à 400. (37)

Il s'agit d'une hémorragie intra-alvéolaire lorsque le score est supérieur à 100. (38)

Ensuite, on peut évaluer la fonction rénale à travers un ionogramme sanguin et urinaire, un dosage de la créatinémie et une estimation du débit de filtration glomérulaire grâce à la formule MDRD (Modification of diet in renal disease) (Figure 5) ou CKD-EPI (Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration) (Figure 6).

Formule MDRD (version simplifiée)

$$FG [ml/min/1,73 m^2] = 186,3 \times (créatinémie [\mu mol/l]/88,4)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203}$$

Facteur de correction : $\times 0,742$ pour les femmes

$\times 1,21$ pour les Afro-Américains

Figure 5 : Calcul du débit de filtration glomérulaire avec la formule MDRD. (39)

$$\text{Homme} = 1,23 \times \text{Poids réel ou ajusté (kg)} \times (140 - \text{âge}) / \text{créatinine } (\mu\text{mol/l})$$

$$\text{Femme} = 1,04 \times \text{Poids réel ou ajusté (kg)} \times (140 - \text{âge}) / \text{créatinine } (\mu\text{mol/l})$$

Figure 6 : Calcul du débit de filtration glomérulaire avec la formule CKD-EPI.

(40)

On peut également réaliser une recherche d'hématurie microscopique ou utiliser une bandelette urinaire pour rechercher une hématurie et une protéinurie qui caractériseront une atteinte rénale.

De plus, on évalue la fonction ORL avec un examen spécialisé et un scanner des sinus.

On peut évaluer la fonction cardiaque en réalisant un examen clinique permettant de rechercher des signes fonctionnels et physiques d'atteinte cardiaque, un électrocardiogramme, une échographie cardiaque transthoracique, une exploration des artères coronaires et également un dosage de la troponine, de la BNP (brain natriuretic peptide) ou du NT-pro-BNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide).

Si le patient semble présenter des anomalies cliniques évocatrices d'une neuropathie périphérique on pourra réaliser un électromyogramme, une IRM cérébrale et/ou médullaire et même une ponction lombaire si les signes cliniques laissent présager une atteinte neurologique centrale.

Enfin, on peut réaliser une évaluation hépatique grâce au dosage des transaminases (ALAT, ASAT), des phosphatases alcalines, de la bilirubine totale, de la GGT (gamma-glutamyl transférase).

D'autres examens peuvent être demandés comme un examen ophtalmologique ou encore une endoscopie digestive en fonction des signes cliniques.

En conclusion, le gold standard correspond à la confirmation histologique du diagnostic par la biopsie d'un organe impliqué mais celle-ci ne doit pas retarder le traitement s'il existe une forte suspicion diagnostique.

Un contexte clinique très évocateur du diagnostic corrélé à des anomalies biologiques et/ou radiologiques comme la présence d'ANCA de spécificité anti-PR3 peuvent être suffisants pour poser le diagnostic de GPA sans preuve histologique. (24)

PARTIE II : LES TRAITEMENTS

Le traitement devra être débuté le plus précocement possible afin d'avoir une réponse rapide mais également en vue d'améliorer le pronostic vital et fonctionnel. Ce traitement devra être adapté à chaque patient.

Le traitement de la GPA a différents objectifs. Le principal sera d'obtenir la rémission mais aussi, si possible, la guérison du patient. Il sera également de diminuer le risque de rechute de l'ordre de 50% au bout de 5 ans.

De plus, le but est de limiter les séquelles liées à la maladie, les effets indésirables et les complications liées aux traitements employés mais aussi d'améliorer les paramètres de qualité de vie du patient.

Enfin, il sera nécessaire de maintenir l'insertion socioprofessionnelle ou scolaire du patient. (24)

De grands progrès ont été réalisés dans la prise en charge thérapeutique de cette maladie depuis sa découverte dans les années 1930.

En effet, la survie à 5 ans des patients atteint désormais les 80 à 90% alors qu'en 1930, elle ne dépassait pas la barre des 6 mois. (41)

Cependant, il faut noter qu'il reste encore malgré tout de nombreux progrès à faire afin de diminuer la mortalité, la fréquence de rechutes et les risques de séquelles permanentes liées à la maladie ou à ses traitements. (42)

Le traitement de la GPA consiste à associer dans un premier temps une forte corticothérapie à des immunosuppresseurs afin de constituer un traitement initial d'induction. L'objectif de cette association sera de placer le patient en rémission.

Ensuite, lorsque la rémission est obtenue, le traitement d'entretien sera débuté.

Son objectif sera cette fois de maintenir la rémission notamment grâce à l'utilisation de l'azathioprine ou du méthotrexate.

Malgré tout il faudra être vigilant quant à la survenue d'effets secondaires fréquents et sévères. (43)

I. Traitements d'induction et d'entretien

A) Le rituximab

1) Classification

Il s'agit d'un antinéoplasique et immunomodulateur d'après la classification ATC.

2) Législation

Il s'agit d'un médicament inscrit sur liste I, à prescription hospitalière et réservée aux spécialistes en hématologie, rhumatologie, médecine interne, néphrologie et en dermatologie, nécessitant une surveillance pendant le traitement. (44)

3) Mécanisme d'action

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre un récepteur, le récepteur CD20 présent notamment à la surface des lymphocytes B (LB). Cependant, celui-ci sera présent sur les lymphocytes matures uniquement et donc absent des précurseurs des lymphocytes B ainsi que des plasmocytes. Il va donc détruire uniquement les lymphocytes B matures.

Cette cible semble intéressante puisque l'activité de la GPA est corrélée à l'activité des lymphocytes B. En effet, des zones riches en lymphocytes B exprimant le CD20 sont retrouvés au niveau des granulomes. En parallèle, les polynucléaires neutrophiles seront stimulés afin de sécréter du BAFF et induiront ainsi la pérennisation de la production d'ANCA en augmentant la survie des lymphocytes B auto-réactifs.

Plus précisément, l'anticorps monoclonal qui correspond au rituximab est formé de régions variables d'un anticorps murin anti-CD20 fusionné avec des fragments constants d'une chaîne lourde humaine IgG-1 associé à une chaîne légère kappa. La région Fc de l'IgG humaine présente une capacité à fixer le complément et peut entraîner une cytotoxicité de type ADCC. (43)

Le rituximab va pouvoir détruire les LB grâce à 3 mécanismes d'action :

- L'apoptose : en utilisant la voie mitochondriale, l'anticorps active la caspase 3. Il réduit également l'expression de Bcl-2 par la synthèse autocrine d'IL10 et réduit l'expression de molécules anti-apoptotiques.
- La cytotoxicité complément-dépendante : elle est responsable de la lyse cellulaire par une activation du complément grâce à la portion Fc du rituximab. Ce mécanisme sera régulé par des protéines inhibitrices du complément comme les CD35, CD46, CD55 ou encore CD59.
- La cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante : elle fait intervenir différents acteurs et notamment les monocytes, les macrophages, les cellules NK ainsi que les polynucléaires qui vont pouvoir fixer la portion Fc du rituximab grâce à 3 récepteurs : les récepteurs activateurs de haute affinité (CD64), de faible affinité (les CD16) et les récepteurs inhibiteurs (les CD32).

De ce fait, le polymorphisme de ces récepteurs peut moduler l'efficacité du rituximab. (45)

4) Stratégie thérapeutique

Si on s'intéresse à la place du rituximab dans la stratégie thérapeutique de la GPA, on remarque qu'il apparaît en 1^{ère} intention comme le cyclophosphamide.

Le rituximab est à privilégier en 1^{ère} intention comme traitement d'induction chez les femmes en âge de procréer et notamment chez les femmes de plus de 30 ans par rapport au cyclophosphamide. (46)

Ensuite, en traitement d'induction de 2^{ème} intention, le rituximab est recommandé remplaçant le cyclophosphamide oral en cas de rechute, d'échec ou encore de réponse non suffisante au cyclophosphamide en intraveineux ou chez les patients qui ne tolèrent pas le cyclophosphamide. On le recommande aussi chez ceux qui ont démontré une complication à la suite d'une exposition antérieure. (44)

Ainsi le rituximab représente désormais une alternative dans le traitement d'induction de la GPA grâce à l'obtention d'une AMM européenne en mars 2013 en association aux corticoïdes.

Il avait obtenu une AMM aux Etats-Unis quelques années auparavant, en avril 2011.

Des études ont prouvé que, grâce au rituximab, 75% des patients ont obtenu une rémission complète. Ces patients étaient atteints d'une GPA le plus souvent réfractaire. (47)

Pour obtenir un effet thérapeutique maximal, il est possible d'attendre 3 mois.

Dans la pratique courante, le taux de maintenance thérapeutique obtenu au bout de 2 ans est de 78% et la survie sans rechute est estimée à 85% ce qui prouve que ce médicament donne de très bons résultats.

De plus, le profil de tolérance est lui aussi positif puisqu'on a constaté un taux d'infections sévères de 4,9 pour 100 patient-années et un taux d'effets indésirables sévères de 8,1. (48)

Ensuite, il sera nécessaire de mettre en place le traitement dit d'entretien. Celui-ci sera nécessaire afin de maintenir la rémission après son obtention par le rituximab. (43)

Une étude nommée MAINRITSAN réalisée par le groupe français d'étude des vascularites a prouvé l'intérêt du rituximab comme traitement d'entretien pour les patients atteints de GPA sévère nouvellement diagnostiquée ou en rechute après avoir obtenu la rémission grâce au cyclophosphamide. (49)

L'étude consistait à administrer semestriellement des perfusions de 500mg de rituximab pendant 18 mois aux patients puis à poursuivre uniquement le suivi.

Lors du suivi des patients, le résultat obtenu a été une division par 6 de la probabilité de rechutes sévères au 28^e mois de suivi en comparaison au traitement d'entretien par l'azathioprine pendant 22 mois avec en plus aucune différence de tolérance. (50)

Le rituximab reste aussi plus efficace aussi que l'azathioprine dans la prévention des rechutes lors du suivi à 5 ans avec également aucune différence au niveau de la toxicité et un meilleur taux de survie. (51)

Des études sont aussi menées afin de rechercher la meilleure stratégie d'utilisation du rituximab en tant que traitement d'entretien.

Cela reste compliqué de prédire avec certitude le risque de rechute en étudiant la repopulation des cellules B ou la réascension des ANCA.

Cependant leur association, à titre individuel, peut-être utile pour mettre en place un éventuel retraitement.

L'étude MAINRITSAN 2 a démontré que le taux de rechute est le même entre l'administration de perfusions de rituximab de façon systématique tous les 6 mois et l'administration de rituximab sous forme de perfusions uniquement lors d'une augmentation du taux des ANCA ou lors d'une repopulation des lymphocytes B malgré un nombre inférieur de perfusions dans ce dernier cas. (49)

Il faut cependant nuancer puisqu'il existe quand même des rechutes tardives à la suite de la prise du rituximab en traitement d'entretien.

Les facteurs de risque de rechute sont notamment une rechute antérieure, une positivité initiale des ANCA anti-PR3 ou encore la persistance de leur positivité. (43)

5) Posologie

La dose recommandée de rituximab dans le traitement d'induction de la granulomatose avec polyangéite est de 375 mg/m² de surface corporelle. (46)

Il sera administré à la fréquence d'une fois par semaine pendant 4 semaines soit 4 perfusions en intraveineux après une prémédication réalisée 60 minutes avant la perfusion (tableau 2). La prémédication se compose de 100mg de Solumédrol dans un flacon de 50 cc de G5% à passer en 10 minutes, d'1g de paracétamol en injection intraveineuse directe (IVD) et de 5mg de dexchlorphéniramine en IVD. (52)

Pour ce qui est du traitement d'entretien, il doit être débuté au plus tôt 16 semaines après la fin du traitement d'induction par rituximab ou dans les 4 semaines si le traitement d'induction a été réalisé grâce à d'autres immunosuppresseurs standards. Il consiste à administrer deux perfusions intraveineuses de 500mg à deux semaines d'intervalle puis une perfusion intraveineuse également de 500mg tous les six mois (tableau 2).

Il est nécessaire que les patients reçoivent le rituximab pendant au minimum 24 mois après leur rémission complète.

Cependant s'il s'agit de patients à risque plus important d'avoir une rechute, on peut prolonger le traitement d'entretien jusqu'à 5 ans. (44)

Voici à travers le tableau 2 ci-dessous, un récapitulatif des posologies du rituximab dans la GPA.

Indications AMM	Voie d'administration et débit de perfusion	Posologie
Traitement d'induction de la rémission	1^{ère} perfusion IV : 50 mg/h pendant 30 min augmenté par palier de 50 mg/h toutes les 30 min jusqu'à 400 mg/h max. Perfusions IV ultérieures : 100 mg/h pendant 30 min augmenté par palier de 100 mg/h toutes les 30 min jusqu'à 400mg/h max.	375 mg/m ² une fois par semaine pendant 4 semaines soit 4 perfusions au total.
Traitement d'entretien de la rémission		2 perfusions IV de 500 mg espacées de 2 semaines, suivies d'une perfusion IV de 500 mg tous les 6. Traitement d'au moins 24 mois après rémission complète.

Tableau 2 : Récapitulatif des posologies d'induction et d'entretien du Rituximab.

(53)

6) Effets indésirables

Ce traitement peut conduire à des effets indésirables :

- Le premier risque correspond à un risque infectieux avec notamment des pneumopathies à *Pneumocystis jiroveci*, c'est pourquoi une prophylaxie que l'on détaillera après est fortement recommandée pendant toute la durée du traitement et jusqu'à l'obtention d'une repopulation des lymphocytes B.
- On peut aussi noter des cas de leuco-encéphalopathie multifocale, des réactivations d'hépatite B.
- Le traitement peut également conduire à une libération cytokinique qui sera responsable de fièvre, de frissons, de manifestations hémodynamiques. Celle-ci a lieu lors de la perfusion notamment durant les premières injections mais cela ne présentera pas une contre-indication à la poursuite du traitement.

- Il existe de rares cas de neutropénie tardive et de vascularite. (43)
- Le rituximab peut induire des réactions à la suite des perfusions liées sûrement au relargage de cytokines ou d'autres médiateurs. C'est la raison pour laquelle on doit mettre en place une prémédication par un analgésique, un antipyrétique et un antihistaminique avant chaque perfusion de rituximab ainsi qu'une dose de méthyprednisolone. (53)

Très souvent, avant la première perfusion de rituximab on administre 30 mg/kg/j de méthyprednisolone en intraveineux, sans dépasser 1g par jour pendant 1 à 3 jours. Ensuite, on peut mettre en place un relais par prednisone orale à la posologie de 1mg/kg/jour sans dépasser 80mg/jour pendant et après les injections. (54)

7) Contre-indications

Ce traitement reste contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou aux excipients, en cas d'infections sévères ou évolutives, chez les patients ayant un déficit immunitaire sévère et chez ceux présentant une insuffisance cardiaque sévère ou une maladie cardiaque sévère non contrôlée. (55)

Il n'est pas possible d'utiliser ce traitement chez les patients âgés de moins de 2 ans et présentant une forme sévère et active de la GPA à cause d'une probable réponse immunitaire inadéquate aux vaccinations contre les maladies infantiles : rougeole, oreillons, rubéole et poliomyélite.

8) Surveillances à associer

Ce traitement est soumis à une surveillance avec notamment : une surveillance d'une infection par le virus de l'hépatite B grâce à un test de dépistage avant le traitement, une surveillance de la NFS ainsi qu'une surveillance neurologique pendant le traitement.

Il est nécessaire d'avoir toujours du matériel de réanimation disponible à proximité pendant le traitement. (55)

Les femmes en âge de procréer devront utiliser des méthodes contraceptives efficaces tout au long du traitement et jusqu'à 12 mois après son arrêt. L'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement et pendant les 6 mois suivant son arrêt.

B) *Le Méthotrexate*

1) Classification

Il appartient à la classification des antinéoplasiques et plus particulièrement des immunosuppresseurs.

2) Législation

Il s'agit d'un médicament classé sur liste I.

Il est nécessaire que le prescripteur et/ou le pharmacien mentionnent sur l'ordonnance le jour de prise du traitement afin que le patient sache que le traitement n'est à prendre qu'une fois par semaine et donc d'éviter des cas de surdosage. (56)

3) Mécanisme d'action

Il s'agit d'un antagoniste de l'acide folique et il agit par inhibition compétitive de l'enzyme dihydrofolate réductase et inhibe donc la synthèse de l'ADN.

Sa demi-vie est d'environ 6 à 7h. (27)

Il agit de façon préférentielle sur les tissus qui sont en prolifération active comme par exemple les cellules malignes, la moelle osseuse, les cellules fœtales, les muqueuses buccales, l'épithélium cutané, les muqueuses intestinales ou encore la moelle osseuse.

Le méthotrexate entre dans la cellule grâce à un mécanisme de transport actif des folates réduits. Une polyglutamylation du méthotrexate est réalisée par l'enzyme folypolyglutamate synthétase qui permet d'augmenter la durée de l'effet cytotoxique de la substance active dans la cellule.

Le méthotrexate agit essentiellement sur la phase S de la mitose cellulaire. (56)

4) Stratégie thérapeutique

En ce qui concerne son utilisation comme traitement d'induction, il représente une alternative au cyclophosphamide mais uniquement si le pronostic vital n'est pas engagé puisque son efficacité est inférieure à l'efficacité du cyclophosphamide.

Il est également nécessaire que la fonction rénale soit normale ou subnormale et qu'on mette en place une surveillance de celle-ci durant le traitement.

Il est ainsi proposé comme traitement d'induction uniquement dans les formes localisées ou limitées de GPA. (4)

Il est souvent utilisé en cas d'atteinte localisée rhino-sinusienne et/ou de sténose sous glottique asymptomatique peu sévère.

Il représente également un traitement d'entretien possible. Un essai randomisé contrôlé a démontré que le méthotrexate et l'azathioprine montraient une efficacité comparable en tant que traitement d'entretien pendant 12 mois dans la GPA. Les résultats restent comparables aussi après 10 ans de suivi. (57)

5) Posologie

La posologie est de 0,3mg/kg/semaine par voie orale, en sous cutanée ou en intramusculaire pendant les 15 premiers jours.

Ensuite selon la tolérance du patient, la dose peut être augmentée par palier de 5mg tous les 15 jours pour atteindre environ 25mg/semaine jusqu'à la fin du traitement. La durée de traitement en tant que traitement d'entretien est de 18 à 24 semaines. (28)

Il faudra également apporter une supplémentation hebdomadaire en acide folique adaptée à la posologie pendant le traitement. (58)

6) Effets indésirables

Les principaux effets indésirables de ce traitement sont :

- Des leucopénies,
- Des thrombocytopénies,
- Des anémies,
- Des maux de tête,
- De la fatigue et de la somnolence,
- Des alvéolites interstitielles

- Des pneumonies,
- Et des affections gastro-intestinales et hépato-biliaires.

7) Contre-indications

Ce traitement sera contre indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, en cas d'insuffisance hépatique sévère, d'insuffisance rénale sévère, de dyscrasies sanguines comme par exemple en cas d'hypoplasie médullaire, de leucopénie, de thrombopénie ou d'anémie sévère.

Mais également s'il existe un terrain d'alcoolisme, d'infections aiguës ou chroniques sévères, un syndrome d'immunodéficience, de stomatite, d'ulcères de la cavité buccale et de maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive.

De plus, il ne sera pas possible de vacciner ces patients sous méthotrexate à l'aide de vaccins vivants atténués durant le traitement. (27)

Il existe de nombreuses interactions avec le méthotrexate puisqu'après son absorption, il se liera partiellement à l'albumine sérique. Ainsi, les médicaments qui s'y lient aussi risquent de diminuer cette liaison et donc d'augmenter la toxicité en cas d'administration concomitante.

Il est donc important d'être vigilant avec l'administration de salicylés, de sulfamides, de phénylbutazone, de phénytoïne, de barbituriques, de tranquillisants, de contraceptifs oraux, de dérivés de l'amidopyrine, d'acide para-amino-benzoïque, de diurétiques thiazidiques, d'hypoglycémiantes oraux mais également de la doxorubicine. Ensuite, certains médicaments comme le probénécide et les acides organiques faibles (diurétiques de l'anse, pyrazolés) vont induire une réduction de la sécrétion tubulaire.

8) Surveillances à associer

Il est conseillé d'utiliser une méthode de contraception fiable aux patients de sexe féminin comme masculin pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 3 mois après l'arrêt pour les hommes contre 6 mois pour les femmes.

Avant l'instauration du traitement, il est nécessaire de réaliser un examen hématologique complet (NFS, numération plaquettaire), un dosage des enzymes hépatiques, de la bilirubine, de l'albumine sérique, une radiographie du thorax ainsi que des tests de la fonction rénale.

Ensuite, pendant le traitement, on met en place une endoscopie des voies aériennes et digestives supérieures, un examen hématologique complet avec une NFS et une numération plaquettaire, des tests de la fonction hépatique, de la fonction rénale avec également des analyses d'urine ainsi que des examens des voies respiratoires.

On réalise ces examens une fois par semaine pendant les 2 premières semaines, puis toutes les 2 semaines pendant un mois, et en fonction de l'état du patient et de sa numération leucocytaire, une fois par mois pendant les 6 mois qui suivront, pour finir par une surveillance tous les trois mois. (59)

II. Traitement d'induction

A) L'utilisation du cyclophosphamide

1) Classification

Le cyclophosphamide appartient à la classification des antinéoplasiques et plus particulièrement aux agents alkylants.

Il s'agit d'une prodrogue qui sera activée au niveau du foie.

C'est un immunosuppresseur.

2) Législation

Il s'agit d'un médicament classé sur liste I.

3) Mécanisme d'action

Son effet immunosuppresseur s'explique grâce à son effet inhibiteur sur les cellules B, les cellules T CD4+ ainsi qu'en partie sur les cellules T CD8+. (60)

Il influencerait également la phase G2 ou S du cycle cellulaire.

La demi-vie plasmatique de ce médicament est d'environ 4 à 8h chez les adultes. (61)

Il agit grâce à une interaction directe sur l'ADN en créant des liaisons covalentes avec des substrats nucléophiles par l'intermédiaire de ses radicaux alcoyles.

Ainsi, ces modifications chimiques et/ou enzymatiques de l'ADN permettent une formation de ponts alcoyles intrabins ou interbins induisant une inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN. Ceci conduira à une destruction cellulaire.

La molécule initiale du cyclophosphamide est une prodrogue inactive hydroxylée dans le foie par les microsomes hépatiques qui permet la formation du 4-hydroxy-cyclophosphamide et de son tautomère l'aldo-cyclophosphamide puis de la moutarde phosphoramidate (qui est le métabolite actif) et de l'acroléine (métabolite urotoxique). (62)

4) Stratégie thérapeutique

Le cyclophosphamide n'est désormais plus recommandé comme traitement d'entretien de la GPA à cause notamment d'une toxicité hématologique, infectieuse et néoplasique importante. (14)

Le cyclophosphamide est donc utilisé uniquement en traitement d'induction. Il est d'ailleurs le traitement d'induction historique des GPA généralisées ou diffuses. (63)

Le cyclophosphamide sous forme IV est utilisé de façon préférentielle en cas de présence d'anticorps anti-membrane basale glomérulaire associée, d'hémorragie alvéolaire grave qui nécessite une ventilation mécanique, d'échec au rituximab ou de formes à prédominance granulomateuse. (64)

5) Posologie

Il existe 2 posologies et voies d'administration distinctes pour le traitement d'induction : bolus intraveineux ou sous forme orale.

La posologie pour la forme intraveineuse sera de 3 bolus à 600mg/m² toutes les 2 semaines puis de 700mg/m² toutes les 3 semaines jusqu'à l'obtention d'une rémission complète.

Pour la forme orale, la posologie sera de 2mg/kg/jour pendant 3 à 6 mois et sera à adapter selon la fonction rénale, l'âge, la réponse thérapeutique et la survenue d'effets indésirables. (7).

Très souvent, l'utilisation de 6 bolus durant 3 mois est nécessaire avant de pouvoir passer au relais par le traitement d'entretien avec une autre molécule.

On pourra donc passer au traitement d'entretien quand la rémission sera démontrée par une atteinte d'un score BVAS Wegner (Birmingham Vasculitis Activity Score) à 0. Il s'agit d'un score spécifique à la GPA dans lequel on trouve les items du BVAS classique avec 38 items supprimés, 9 modifiés et 7 ajoutés (Annexe 1). (65)

Cependant, certaines études ont montré une légère supériorité d'efficacité en faveur de la forme orale mais également une toxicité plus importante puisque la dose cumulée sera plus conséquente.

6) Effets indésirables

Ses principaux effets indésirables sont :

- Des infections, des affections hématologiques et du système lymphatique (myélosuppression, leucopénie, neutropénie), une immunosuppression.
- Des affections gastro-intestinales, hépatobiliaires, de la peau et du tissu sous-cutané, du rein et des voies urinaires,
- Une altération de la spermatogenèse,
- De la fièvre et une asthénie,
- Une alopécie,
- Des stomatites,
- Une altération du processus de cicatrisation normal des plaies.

Le cyclophosphamide peut être à l'origine d'une stérilité pour les deux sexes. Il convient donc de prévenir les patients et de leur communiquer les informations nécessaires à la conservation des gamètes avant le début du traitement.

7) Contre-indications

Il est contre indiqué en cas d'hypersensibilité au cyclophosphamide ou à l'un des composants, en cas d'infections aiguës, d'aplasie médullaire avant le traitement,

d'infection des voies urinaires, de toxicité urothéliale aiguë, d'obstruction de l'écoulement urinaire.

L'allaitement est également contre-indiqué à cause du passage du cyclophosphamide dans le lait maternel pouvant entraîner des effets indésirables graves pour le nouveau-né comme des cas de neutropénies, thrombocytopénies, de diarrhées et d'anémie.

Ce traitement est déconseillé avec les vaccins vivants atténués, la phénytoïne et la pentostatine.

Il est également contre-indiqué chez les patients ayant une numération leucocytaire inférieure à 2500 cellules/microlitre et/ou une numération plaquettaire inférieure à 50 000 cellules/microlitre.

8) Surveillances à associer

Il est nécessaire de mettre en place des surveillances pour ce traitement.

En effet, avant la mise en route, on surveille la fonction rénale, la NFS et on effectue un test de grossesse.

Ensuite, on surveille la diurèse, la fonction rénale et on réalise une surveillance régulière de l'hémogramme pendant toute la durée du traitement, tous les 5 à 7 jours puis tous les 2 jours si on note une diminution des leucocytes en dessous de 3000/microlitre.

Il existe un risque tératogène, génotoxique et mutagène avec cette molécule ainsi les femmes ne doivent pas débuter de grossesse et les hommes ne doivent pas concevoir durant le traitement.

Il sera également nécessaire d'attendre 3 semaines après la dernière cure pour concevoir un enfant à cause du risque foetotoxique et de réaliser une surveillance néonatale, notamment hématologique et cardiaque. (62)

III. Les traitements d'entretien

A) *Le Mycophénolate mofétil*

1) Classification

Il appartient à la classification des antinéoplasiques et immunomodulateurs et plus particulièrement à la classe des immunosuppresseurs sélectifs.

2) Législation

Il s'agit d'un médicament soumis à prescription initiale hospitalière à renouvellement non restreint et nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement pour les femmes en âge procréer.

La prescription nécessite le recueil d'un accord de soin.

3) Mécanisme d'action

Le mycophénolate mofétil correspond à l'ester-2-morpholinethyl de l'acide mycophénolique, la forme active de la molécule.

Il agit comme inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH). Celle-ci étant active dans la synthèse de novo des nucléotides puriques.

Ainsi, l'inhibition spécifique de la voie de novo impactera uniquement les lignées lymphocytaires qui ne peuvent pas utiliser la voie de sauvetage, c'est-à-dire la voie utilisant les bases puriques (adénine, guanine) qui résultent de la dégradation des acides nucléiques.

L'acide mycophénolique (MPA) aura donc comme intérêt de ne pas impacter les autres lignées cellulaires qui elles pourront avoir recours à la deuxième voie de synthèse des purines.

Comme expliqué précédemment, le MPA inhibe l'IMPDH, ce qui va permettre de stopper le cycle cellulaire en phase G1 et ainsi inhiber la prolifération des lymphocytes. L'inhibition va permettre également une déplétion en dérivés guanosiques. (66)

Il agit également au niveau des points de contrôle cellulaires impliqués dans la programmation métabolique des lymphocytes. En effet, il rend les cellules T anergiques et insensibles à leur antigène spécifique en modulant les activités transcriptionnelles dans les lymphocytes d'un état prolifératif à des processus cataboliques impliqués dans le métabolisme et la survie de ceux-ci. (67)

Le mycophénolate mofétil (MMF) possède une biodisponibilité par voie orale de 94% et est rapidement absorbé. Sa liaison aux protéines plasmatiques est de 97%. On peut également mentionner que la fraction libre est susceptible d'être augmentée en cas de syndrome néphrotique et que l'épuration extrarénale comme l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale n'influencent pas les taux de MPA et de MPA glucuronide. (66)

4) Stratégie thérapeutique

Cependant il n'est pas prescrit en première intention puisqu'il s'est montré être moins efficace que l'azathioprine pour le maintien de la rémission au cours d'un essai contrôlé.

En effet, il est non inférieur en termes d'efficacité pour l'induction de la rémission mais il est suivi d'un taux de rechute plus important. (68)

Cependant, il représente une alternative si aucun des autres traitements existants ne peut être utilisé.

5) Posologie

D'après la HAS la posologie serait de 2g/ jour en traitement d'entretien. Celle-ci peut être atteinte progressivement en commençant par 500 mg 3 fois par jour pendant 15 jours puis on augmentera à 2g par jour en fonction de la tolérance du patient et en particulier selon les diarrhées présentes. (69)

6) Effets-indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents liés à ce médicament sont nombreux :

- Des affections hématologiques et du système lymphatique avec des anémies, des ecchymoses, leucocytoses, ou leucopénies, des pancytopénies, et des thrombocytopénies.
- Des troubles du métabolisme et de la nutrition avec par exemple des hyperglycémies, hyperkaliémies, hyperlipidémies, hypocalcémies, hypercholestérolémies, hypophosphatémie, perte de poids, hypomagnésémies, hyperuricémies.
- Des affections du système nerveux avec des vertiges, céphalées, hypertonies, paresthésie, somnolence, tremblements, convulsions.
- Des affections psychiatriques avec un état de confusion, dépression, insomnie, anxiété.
- Des affections cardiaques et notamment de la tachycardie, des affections vasculaires représentées par des troubles de la tension, une thrombose veineuse et une vasodilatation.
- Des affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : toux, dyspnée, épanchement pleural.
- Des affections gastro-intestinales : distension abdominale, des douleurs abdominales, des colites, constipation, diminution de l'appétit, diarrhées, dyspepsie, œsophagite, éructation, flatulence, gastrite, hémorragie digestive, ulcère gastro-intestinal, hyperplasie gingivale, ulcération de la bouche, nausées, stomatite, vomissements.
- Des affections hépatobiliaires : augmentation des phosphatases alcalines plasmatiques, de la lactate déshydrogénase sanguine, des enzymes hépatiques, une hépatite, hyperbilirubinémie
- Des affections de la peau et du tissu sous-cutané : acné, alopecie, rash, hypertrophie cutanée
- Des affections musculosquelettiques : arthralgie, faiblesse musculaire
- Des affections du rein et des voies urinaires : créatinine sanguine augmentée, hématurie, altération de la fonction rénale.
- Des troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie, frissons, œdème, hernie, malaise, douleur, fièvre.

7) Contre-indications

Ce traitement sera contre-indiqué avec les vaccins vivants atténués et déconseillé avec la prise concomitante de topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants.

Il sera également contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au mycophénolate mofétil, à l'acide mycophénolique ou à un des excipients, chez les femmes en âge de procréer n'ayant pas recours à des méthodes contraceptives hautement efficaces et/ou en l'absence de test de grossesse négatif à l'initiation du traitement et enfin chez la femme allaitante.

Les patients ne doivent en aucun cas réaliser de don du sang pendant le traitement et pendant une période d'au moins 6 semaines après l'arrêt du mycophénolate.

Ensuite, les hommes ne doivent pas faire de don de sperme pendant le traitement et sur une période de minimum 90 jours après l'arrêt du mycophénolate.

Les patients traités par ce médicament sont plus à risque de développer un lymphome ou une tumeur maligne notamment cutanée. Ainsi il convient de les informer de limiter au maximum l'exposition au soleil et aux rayons UV en portant des vêtements protecteurs et en utilisant un écran solaire à indice de protection élevé.

De plus, ils ont un risque accru de développer des infections opportunistes notamment bactériennes, fongiques, virales ou encore protozoaires, d'infections mortelles et de sepsis. Celles-ci incluent également des réactivations virales comme l'hépatite B et l'hépatite C.

L'effet cytostatique sur les lymphocytes B et T peut également conduire à une plus grande sévérité de la COVID-19. Ainsi tout symptôme pulmonaire persistant comme par exemple une toux, une dyspnée doit conduire rapidement à des investigations complémentaires.

8) Surveillances à associer

Il sera nécessaire de surveiller la formule sanguine 1 fois par semaine pendant un mois puis 2 fois par mois pendant 2 mois et enfin 1 fois par mois pendant 9 mois.

De plus, chez la femme en âge de procréer il conviendra de réaliser 2 tests de grossesse dans les 10 jours avant la mise en route du traitement afin de vérifier l'absence de grossesse en cours. (67)

B) L'azathioprine

1) Classification

Il s'agit d'un antinéoplasique et plus spécifiquement d'un immunosuppresseur.

2) Législation

Il s'agit d'un médicament classé sur liste I. (70)

3) Mécanisme d'action

L'azathioprine est un promédicament de la 6-mercaptopurine (6-MP). La 6-MP est inactive et requiert donc une captation cellulaire et une conversion intracellulaire en thioguanine nucléotides (TGN) pour induire une immunosuppression.

Les TGN et d'autres métabolites (comme les dérivés méthylés thioinosine monophosphate) inhibent la phosphoribosyl-pyrophosphate amidotransférase ce qui entraîne une inhibition de la synthèse de novo des purines.

Ensuite, les TGN peuvent également être incorporés dans les acides nucléiques provoquant des cassures simples brins et un blocage en phases G2-M du cycle cellulaire. Ceci entraîne alors un arrêt de la réplication cellulaire.

L'effet immunosuppresseur de l'azathioprine est aussi induit par des mécanismes d'apoptose via l'inhibition d'une enzyme Rho guanosine triphosphatase (RhoGTPase), Rac1 facilitant l'apoptose des lymphocytes T.

Néanmoins, l'effet thérapeutique de l'azathioprine n'est en général observé qu'à partir de plusieurs semaines à plusieurs mois de traitement.

Concernant la pharmacocinétique, le pic plasmatique maximal du 6 M-P est obtenu environ 2 heures après administration.

La distribution de celui-ci est plutôt uniforme dans tous les tissus de l'organisme à l'exception du cerveau.

Cependant, un métabolite de l'azathioprine, la mercaptopurine a été identifiée dans le colostrum et le lait maternel des femmes traitées par celui-ci. (71)

4) Stratégie thérapeutique

L'azathioprine est utilisé comme traitement d'entretien en première intention. Il est réputé pour être bien toléré et induit moins d'effets secondaires à long terme que la poursuite du cyclophosphamide.

L'étude IMPROVE a montré qu'il est plus efficace que le mycophénolate mofétil pour prévenir la survenue des rechutes. (72)

Cependant, les résultats de l'essai MAINRITSAN détaillés précédemment ont montré que le rituximab est le traitement d'entretien de choix pour la prévention des rechutes puisque après 28 mois, le taux de rechute sous rituximab était de 5% et de 28% pour l'azathioprine. (73)

5) Posologie

La dose prescrite en relais du traitement d'induction est de 2 à 3mg/kg/j. (74)

6) Effets indésirables

Les principaux effets indésirables sont :

- Des infections virales, bactériennes et fongiques,
- Une myélosuppression avec un risque de leucopénie et de thrombopénie.
- Risque accru de développer des syndromes lymphoprolifératifs, des cancers de la peau, des sarcomes, un cancer du col de l'utérus pour les femmes. (75)

7) Contre-indications

Ce traitement est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à l'azathioprine, à la 6-mercaptopurine ou à l'un des excipients.

Il est également contre-indiqué s'il est prescrit en association avec des vaccins vivants atténués mais également dans les 6 mois suivant l'arrêt de l'azathioprine et avec les inhibiteurs de la xanthine oxydase, c'est-à-dire l'allopurinol ou le fébuxostat.

Le traitement est également déconseillé avec la phénytoïne et la fosphénytoïne à cause du risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne ou par risque de majoration de la toxicité. Mais également par perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation du métabolisme hépatique de la phénytoïne ou de la fosphénytoïne.

L'azathioprine peut être prise avec ou sans aliments, mais les patients doivent toujours utiliser le même mode d'administration. On recommande de prendre l'azathioprine avec de la nourriture en cas de problèmes intestinaux.

L'azathioprine doit être prise au moins une heure avant ou trois heures après l'ingestion de lait ou de produits laitiers.

Il existe un passage transplacentaire de l'azathioprine et de ses métabolites. Ainsi, il convient de mettre en place des mesures contraceptives pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après son arrêt. (71)

8) Surveillances à associer

Il est obligatoire de pouvoir mettre en place un suivi du patient pour initier ce traitement.

L'azathioprine est classée comme hépatotoxique. De ce fait, un bilan hépatique doit être effectué avant le début du traitement. Puis, il doit être mise en place une surveillance mensuelle de la fonction hépatique pendant les 3 premiers mois de traitement pour laisser place à une surveillance tous les 3 mois par la suite.

On recommande également une diminution de la posologie chez les insuffisants hépatiques et rénaux.

Il existe également une toxicité hématologique. Ainsi, la posologie d'entretien doit être réduite au minimum en fonction de la tolérance hématologique et de la réponse clinique.

Avant la mise en place du traitement, il est nécessaire de contrôler l'hémogramme et d'en réaliser un ensuite toutes les semaines pendant les huit premières semaines de traitement puis d'espacer à un contrôle mensuel ou trimestriel.

Le risque de myélosuppression sévère est notamment majoré chez les patients présentant un déficit génétique en S-thiopurine méthyltransférase.

Ainsi, on conseille de réaliser un dépistage de ce déficit par phénotypage ou génotypage avant le début du traitement.

Des adaptations posologiques sont proposées chez ces patients ayant un déficit génétique en TPMT afin de prévenir ce risque.

L'azathioprine peut également conduire à la survenue d'infections opportunistes à cause de son caractère lymphopéniant. Il convient donc avant l'instauration du traitement de vérifier les antécédents de VZV du patient et de réaliser les tests sérologiques pour détecter une exposition virale antérieure.

Pour les patients n'ayant jamais été exposés au VZV on leur recommande d'éviter tout contact avec des individus atteints de zona ou de varicelle. Pour ceux considérés comme ayant été exposés, des mesures doivent être mises en place afin d'éviter de le développer. Ces mesures consistent en une immunisation passive avec une immunoglobuline anti VZV et traitement antiviral contre le VZV si le patient est infecté.

Il existe des cas de leuco-encéphalopathie multifocale progressive, une infection opportuniste liée à la réactivation du virus JC.

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B ont été rapportés chez des patients traités avec azathioprine, et pour la majorité en association avec d'autres agents immunosuppresseurs. Il est ainsi recommandé d'effectuer un dépistage du virus de l'hépatite B (VHB) chez tous les patients avant l'initiation d'un traitement par azathioprine. Les patients porteurs de marqueurs sérologiques positifs et ceux dont la sérologie devient positive au cours du traitement doivent être adressés à un médecin

spécialisé en hépatologie dans le cadre du suivi médical et pour l'initiation d'un traitement antiviral contre le VHB.

Les patients ont un risque accru de développer des syndromes lymphoprolifératifs et autres malignités (cancer de la peau, sarcomes, cancer du col de l'utérus).

Il existe un risque supérieur d'intoxication sévère chez les patients porteurs d'une mutation héréditaire du gène NUDT15. Ces patients requièrent donc une réduction de la posologie.

L'utilisation de l'azathioprine n'est pas recommandée chez les patients atteints du syndrome de Lesch-Nyhan, l'azathioprine n'est pas efficace chez les patients ayant un déficit génétique en hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransférase du fait d'une impossibilité à transformer l'azathioprine en métabolites actifs.

Il est nécessaire de mettre en place des mesures contraceptives jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement à cause de la génotoxicité. (75)

Il est possible de réaliser un dosage sanguin des métabolites 6-TGN et 6-MMPN afin de réaliser le suivi thérapeutique pharmacologique.

C) Utilisation des immunoglobulines

L'utilisation des immunoglobulines dans la GPA a débuté suite aux bons résultats obtenus pour traiter la maladie de Kawasaki et les vascularites à ANCA.

Cependant, les immunoglobulines utilisées par voie intraveineuse peuvent être employées uniquement pour la rechute et ne doivent pas se substituer chez les nouveaux patients aux traitements de première intention décrits précédemment. (76)

Celles-ci doivent être administrées par voie intraveineuse à la dose de 2g/kg tous les mois. Cette dose est normalement administrée sur 2 jours, cependant pour les insuffisants rénaux il est recommandé de l'administrer plutôt sur 4 ou 5 jours. (77)

Les études démontrent une efficacité des immunoglobulines sur la diminution du titre des ANCA. (78)Cependant leur effet est plutôt suspensif, ce qui signifie qu'il faut les associer à d'autres traitements ou les poursuivre sur de longues périodes. (79)

D) Les échanges plasmatiques

Un essai thérapeutique a été réalisé afin d'étudier l'intérêt des échanges plasmatiques chez les patients possédant une créatininémie > 500 µmol/L. (80)

Les résultats ont montré que la mortalité reste élevée et les échanges plasmatiques ne peuvent pas améliorer la survie des patients. (77)

IV. La corticothérapie

Le traitement reconnu de la GPA repose sur une association de corticoïdes et d'immunosuppresseur(s). Il faut ensuite distinguer les formes localisées des formes systémiques. Les corticoïdes utilisés seuls dans les formes systémiques peuvent améliorer l'état clinique du patient mais ne pourront pas obtenir ni maintenir une rémission.

A) Posologie

La posologie initiale de corticoïdes est de 1mg par kg et par jour. On prend comme référence la prednisone.

En ce qui concerne les formes sévères, on peut utiliser 1 à 3 bolus de méthylprednisolone allant de 7,5 à 15 mg/kg/jour sans dépasser un gramme par bolus en fonction de la gravité et de l'état cardio-vasculaire du patient.

Les doses de corticoïdes pourront être diminuées après ce traitement initial de 3 semaines. (81)

Les doses de corticoïdes recommandées sont décrites dans le tableau suivant émanant des protocoles européens réalisés par le groupe Français d'étude des vascularites dans les vascularites avec ANCA. (82) (Tableau 3)

J1 à J3 uniquement dans les formes sévères :	Méthylprednisolone en bolus à la dose de 7,5 à 15 mg/kg/j
À partir de J1 en l'absence de bolus ou dès le lendemain du dernier bolus:	1mg/kg/j
A partir de J21 :	0,75 mg/kg/j
A partir de J42 :	0,5 mg/kg/j
A partir de J56 :	0,4 mg/kg/j
A partir de J84 :	0,33 mg/kg/j
A partir de J112 :	0,25 mg/kg/j

Tableau 3 : Doses de corticoïdes recommandées par le groupe Français d'étude des vascularites dans les vascularites avec ANCA.

Durant cette première période de 4 mois, la dose de corticoïdes restera en dessous de 15 mg/j.

Puis, le tableau 4 présente les posologies à partir du 5^e mois, avec une décroissance progressive jusqu'à un arrêt si possible au 18^e mois ou avant. (83)

A partir de 5 mois :	15 mg/j (si cette dose n'a pas encore été atteinte)
A partir de 6 mois :	12,5 mg/j
A partir de 9 mois et jusqu'au 12 ^e mois :	10 mg/j

Tableau 4 : Doses de corticoïdes recommandées à partir de 5 mois de traitement par le groupe Français d'étude des vascularites dans les vascularites avec ANCA.

B) Bénéfices de la corticothérapie

Une étude nommée PEXIVAS a permis d'évaluer un traitement par corticothérapie allégée chez plus de 700 patients souffrant d'atteinte rénale ou d'hémorragie alvéolaire et d'une vascularite associée aux ANCA. (84)

Cette étude a montré que les résultats de ce schéma n'étaient pas inférieurs à ceux obtenus à la suite d'un schéma standard pour le contrôle de la vascularite. Cependant, le taux d'infections sévères était réduit à 1 an chez les patients ayant reçu un schéma avec une corticothérapie allégée,

Ainsi, grâce à cette étude on a désormais tendance à diminuer la dose cumulative des corticoïdes. (85)

V. Antibiothérapie : triméthoprim-sulfaméthoxazole

Le triméthoprim-sulfaméthoxazole aurait un intérêt dans la prise en charge de la granulomatose avec polyangéite afin de diminuer la fréquence des infections sévères sous rituximab et permettrait également le maintien des rémissions. (86)

Une courte étude contrôlée en double insu, dans laquelle on administre 2 comprimés de 800 mg de sulfaméthoxazole quotidiennement pendant 2 ans, a démontré une réduction du taux de rechute, notamment ORL, par rapport à celle du placebo chez des patients en rémission complète. (87)

Dans les formes ORL pures, très limitées, on peut envisager un traitement initialement par du cotrimoxazole à la posologie de 2 comprimés par jour. Le traitement peut aller de quelques mois à plusieurs années.

Il faut cependant faire attention aux effets indésirables cutanés avec ce traitement. (88)

Afin de clôturer cette seconde partie, la figure 7 permet de faire un récapitulatif sur les principaux traitements utilisés dans la GPA.

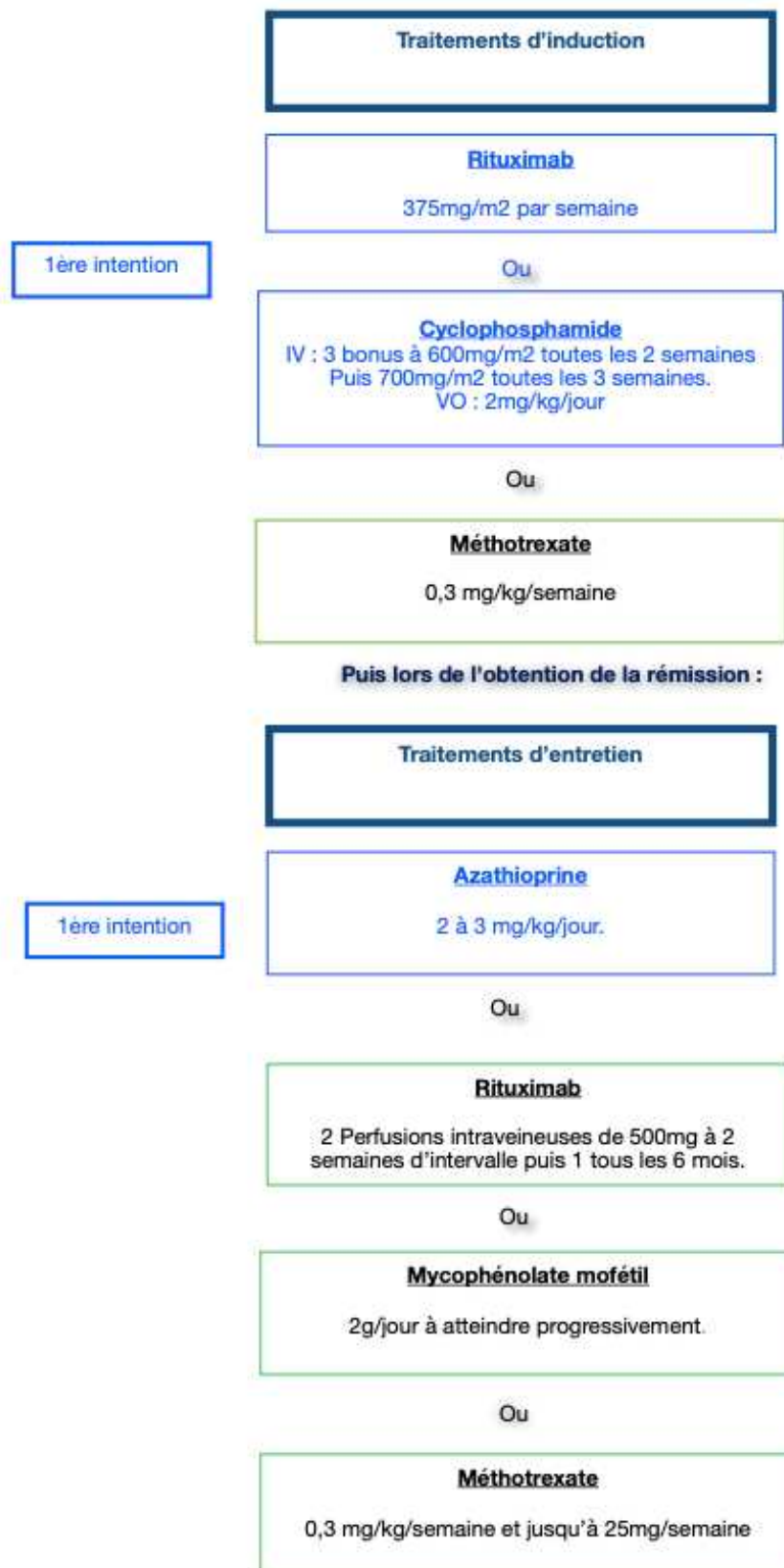


Figure 7 : Schéma récapitulatif des traitements les plus utilisés dans la GPA en association aux corticoïdes.

PARTIE III : CONSEILS A ASSOCIER A L'OFFICINE

I. Conseiller le patient vis-à-vis de ses traitements

A) Conseils à associer à la suite de la prise des immunothérapies

1) Rappel des principaux effets indésirables

Si l'on reprend les principaux effets indésirables des traitements décrits précédemment on va retrouver (Tableau 5) :

Systèmes	Très fréquents / fréquents
Système digestif	- Nausées, - Vomissements, - Diarrhées, - Constipation, - Douleurs abdominales, - Dyspepsie.
Hématologie	- Anémie, - Neutropénie, - Thrombopénie.
Autres	- Fatigue, - Asthénie, - Hypersensibilité, - Infections.
Dermatologie	- Érythème cutané, - Prurit, - Exanthème.
Système nerveux	- Céphalées, - Somnolence.
Nutrition	- Appétit diminué

Anomalies des examens de laboratoire	- Augmentation des enzymes hépatiques, - Macrocytose.
ORL, stomatologie	- Stomatite, - Pharyngite, - Vertiges, - Ulcérations buccales.

Tableau 5 : Rappel des principaux effets indésirables liés aux immunothérapies.

Nous verrons ensuite quels conseils donner aux patients afin de les aider à faire face à ces principaux effets indésirables (surlignés en jaune dans le tableau 5). Il existe également des documents récapitulant les effets indésirables des traitements que l'on peut remettre au patient (Annexe 2).

2) Prise en charge des nausées et vomissements

La prise en charge de ces effets indésirables est très importante afin de ne pas altérer la qualité de vie des patients. De plus, ces effets indésirables pourraient causer une dégradation de l'état général du patient et donc occasionner par la suite, une diminution des doses, un espacement des cures et donc une diminution de l'efficacité du traitement.

Il existe des facteurs individuels qui peuvent augmenter le risque d'apparition de ces effets indésirables et doivent être pris en compte.

On trouve parmi cela, un âge inférieur à 55 ans, le sexe féminin, des antécédents de nausées gravidiques, le mal des transports ou encore l'anxiété. (89)

a) Règles hygiéno-diététiques

Tout d'abord, il est important de mettre en place des recommandations hygiéno-diététiques avant de mettre en place des mesures médicamenteuses.

Ainsi, on recommande aux patients :

- De fractionner leur repas pour manger de petites portions plusieurs fois dans la journée mais également de manger lentement.

- De consommer plutôt des aliments froids qui seront peu odorants et d'éviter les aliments épicés, gras qui vont être difficiles à digérer.
- De privilégier les aliments qui leur font envie.
- Les boissons fraîches gazeuses qui peuvent réduire les nausées. (90)

Enfin, on peut prescrire aux patients qui ont beaucoup de difficultés à s'alimenter des compléments nutritionnels oraux. Cependant, ils doivent toujours être consommés à distance et en complément des repas traditionnels.

b) Traitement par des médicaments conseils

A l'officine, les nausées et vomissements peuvent être traités par des médicaments antiémétiques allopathiques conseils comme le *Nausicalm* ou le *Vogalib* à condition qu'il n'y ait pas de contre-indication.

c) Traitement par homéopathie

On peut également avoir recours à l'homéopathie. Celle-ci est dépourvue de risques et présente un rapport bénéfice-risque favorable mais il n'y a pas de données scientifiques validées. Pour rappel, l'homéopathie doit être utilisée à distance des repas dans une bouche vide et propre. Il faut laisser fondre les granules dans la bouche.

Ainsi, on peut conseiller, au choix, à une posologie de 5 granules après chaque épisode de nausées :

- *L'Arsenicum album* 9 CH
- *Colcicum autumnale* 7 CH
- *Ignatia amara* 9CH
- *Ipeca* 9CH
- *Nux vomica* 9CH
- *Cocculus indicus* 9CH
- *Petroleum* 9CH
- *Tabacum* 9CH

d) Traitement par phytothérapie

Le patient peut avoir aussi recours à la phytothérapie pour traiter ses nausées et vomissements en utilisant le rhizome de gingembre à une posologie pour l'adulte de 1 à 2g.

On retrouve cette plante par exemple dans *Arkogélules gingembre* avec une posologie pour l'adulte fixée à 2 gélules matin et midi ou dans *Elusanes gingembre* avec une posologie à une gélule matin et soir.

Cependant, il sera déconseillé en cas d'obstruction des voies biliaires. (91)

e) Traitement par aromathérapie

Enfin, on peut également utiliser l'aromathérapie si le patient ne présente pas d'antécédents épileptiques, asthmatiques, s'il ne s'agit pas d'une femme enceinte ni d'un enfant de moins de 8 ans.

On recommandera au patient l'utilisation d'une à deux gouttes d'huiles essentielles ou d'alcool de menthe poivrée, d'huile essentielle de basilic exotique ou de citron que l'on peut placer sur un sucre et consommer par voie orale ou sur un mouchoir et l'utiliser par inhalation. (92)

f) Traitement médicamenteux nécessitant une prescription

Intéressons-nous désormais à la prise en charge médicamenteuse nécessitant une prescription médicale.

On retrouve différentes classes de médicaments, avec :

- **Les Sétrons** : le granisétron, l'ondansétron, le palonosétron. Ce sont des antagonistes des récepteurs à la sérotonine 5-HT₃.
Leurs principaux effets indésirables sont la constipation et les céphalées
- **Les antidopaminergiques périphériques** : métoclopramide, dompéridone, métopimazine qui sont des antagonistes des récepteurs à la dopamine de type 2.
Leurs effets indésirables sont la somnolence et les troubles extrapyramidaux.

- **Les anti-NK1** : Aprepitant. Il s'agit d'un antagoniste des récepteurs aux neurokikines de type 1.
Cependant celui-ci interagit avec les cytochromes P et est donc un inhibiteur modéré du 3A4 et inducteur modéré du 2D6.
Il peut provoquer le hoquet ainsi que des dyspepsies.
- **Les neuroleptiques** comme l'olanzapine.
Il s'agit d'un antagoniste de nombreux récepteurs dopaminergiques, sérotoninergiques et histaminiques.
- **Les benzodiazépines** avec l'alprazolam, le diazépam, le lorazépam qui possèdent une action anxiolytique par action agoniste allostérique sur les récepteurs GABA-A.
Ils entraînent cependant une sédation ainsi que de la somnolence.
On les utilise surtout pour leur action anxiolytique dans la prophylaxie des nausées et vomissements anticipés.
On préférera utiliser les molécules à demi-vie courte pour éviter une accumulation chez les patients insuffisants rénaux ou âgés.
- **Les corticoïdes** peuvent également être utilisés pour agir contre ces effets indésirables car ils pourraient modifier l'action des prostaglandines au niveau cérébral et limiter le relargage de la sérotonine au niveau intestinal. (93)

3) Prise en charge des diarrhées

La diarrhée se caractérise par l'émission de selles liquides/molles dont le volume et la fréquence (>3/jour) sont augmentés.

a) Règles hygiéno-diététiques

Comme pour les nausées et vomissements, le respect des règles hygiéno-diététiques est recommandé en première intention.

Ainsi, on conseille au patient :

- De s'hydrater en buvant notamment au minimum 2L par jour,
- D'éviter le café, les boissons glacées, les fruits et les légumes crus ainsi que l'alcool et les plats épicés.
- D'éviter également d'avoir une alimentation trop riche en fibres et préférer les féculents, les bananes, carottes, betteraves, courgettes, poires.
- Les laitages ne sont pas conseillés et ne sont à réintroduire qu'une semaine après les derniers symptômes.
- L'alimentation doit être composée de féculents raffinés pauvres en fibres alimentaires et source d'énergie comme le riz blanc, les pâtes, la semoule ou le pain blanc.
- En ce qui concerne l'apport protéique, il faudra préférer les viandes blanches et les œufs.
- De recourir à des solutés de réhydratation orale et à un apport de probiotiques. Les probiotiques vendus en officine sont des micro-organismes vivants non pathogènes qui peuvent être utilisés ultérieurement à la prise d'un antibiotique et à distance des boissons chaudes. (94)

b) Traitement par homéopathie

En homéopathie, on peut utiliser à une posologie de 5 granules après chaque selle liquide :

- *China Rubra 9 CH*
- *Arsenicum album 9CH*
- *Veratrum album 9CH*

c) Traitement par phytothérapie

Si on s'intéresse à la phytothérapie, on pourra conseiller au patient des drogues végétales riches en tanins comme l'aigremoine, la cannelle, la myrtille, la potentille, la salicaire et le thé car ils vont réagir avec les protéines de la muqueuse intestinale et former une couche protectrice in situ.

De plus, ils peuvent être antimicrobiens et piéger certaines toxines.

On peut proposer en officine des médicaments comme *Elusane Salicaire* (2 gélules 2 à 3 fois par jour), *Salicairine* (30 à 60 gouttes 3 fois par jour) ou des compléments alimentaires comme *Arkogélules Baie de myrtille* (1 gélule 3x/jour) ou des infusions d'écorce de cannelle (0,5 à 1g/prise 3 à 4 fois par jour).

d) Traitement par aromathérapie

Enfin, le pharmacien peut orienter le patient vers l'aromathérapie avec les HE d'origan compact, de thym à thymol, de cannelle ou de tea-tree à une posologie de 1 à 2 gouttes sur un sucre ou dans une capsule molle à prendre par voie orale.

Attention toutefois à contrôler que le patient n'est pas épileptique, asthmatique, enceinte ou âgé de moins de 8 ans. (92)

e) Traitement médicamenteux

De plus, si cela ne suffit pas ou si le nombre de diarrhées est trop élevé, on mettra en place un traitement ralentisseur du transit.

Il s'agit du lopéramide pour lequel on préconisera une posologie de deux gélules lors de la première prise puis une gélule après chaque selle liquide sans dépasser huit gélules par jour.

Si cela reste inefficace ou s'il existe une intolérance, le racécadotril pourra être prescrit à raison d'une gélule trois fois par jour sur une durée maximum de sept jours. Attention toutefois à vérifier que le patient n'ait pas de traitements annexes pouvant être déconseillés avec le racécadotril comme les IEC.

Il peut également être prescrit la diosmectine à une posologie de trois sachets par jour à distance des repas et des autres médicaments.

Cependant, si plus de trois selles par jour sont rapportées malgré le respect de ce traitement, il faudra orienter le patient vers son médecin traitant.

Il faudra surveiller qu'il n'y ait pas de déshydratation ni de dénutrition car sinon une hospitalisation devra être envisagée surtout si les diarrhées sont associées à des vomissements ou des troubles hydroélectrolytiques. (95)

4) Prise en charge des anémies

a) Définition

L'anémie est définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 12g/dL chez la femme et 13 g/dL chez l'homme. (96)

b) Traitement de l'anémie

Le traitement de l'anémie dépend de sa cause. Le traitement de l'anémie induite par certains traitements peut reposer sur l'administration d'agents stimulants l'érythropoïèse chez les patients pour qui le taux d'hémoglobine est compris entre 9 et 11 g/dL. (97)

On retrouve parmi ces traitements, des érythropoïétines humaines recombinantes dont l'époéine alpha : Eprex et ses biosimilaires et l'époétine bêta (NeoRecormon).

Ces traitements peuvent induire un syndrome pseudo-grippal, une hypertension artérielle et des accidents thromboemboliques.

5) Prise en charge des neutropénies

a) Définition

La neutropénie se définit par un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1,5 g/L soit 1500/microlitre et elle est considérée comme profonde si le taux de polynucléaire neutrophile est inférieur à 0,5 g/L ou 500/microlitre.

Le risque majeur de la neutropénie est l'infection.

b) Traitement de la neutropénie

Ainsi, pour réduire la durée de la neutropénie et ses complications on peut mettre en place des facteurs de croissance leucocytaires avec par exemple : le filgrastim et ses biosimilaires, le pelgilgrastim qui est une forme à libération prolongée du filgrastim et le lenograstim qui stimule les progéniteurs des polynucléaires neutrophiles.

Les effets indésirables de ces traitements sont des douleurs qui peuvent être traitées par des antalgiques, des manifestations gastro-intestinales (nausées, vomissements, constipation, anorexie) et des accidents thromboemboliques.

Ces effets indésirables ne doivent pas conduire à de l'automédication et le patient doit avoir comme réflexe de demander conseil à son pharmacien et ainsi consulter son médecin si cela nécessite une prise en charge plus importante.

Le principal risque de la neutropénie est le risque infectieux. Ainsi, il faut faire attention aux situations qui peuvent conduire à une contamination.

La neutropénie fébrile doit être prise en charge en urgence.

Ainsi une température supérieure à 38°C chez un patient traité pour sa GPA doit l'alerter et l'amener à consulter. (96)

c) Conseils à associer

A l'officine, il est important de rappeler au patient :

- L'importance d'éviter le contact avec des personnes contagieuses,
- De faire attention lorsqu'il bricole, jardine afin d'éviter de se blesser et de prendre froid
- D'éviter le contact avec les animaux, les fleurs coupées
- De ne pas consommer de crustacées ou de lait cru.
- D'avoir une bonne hygiène corporelle, c'est-à-dire d'avoir les ongles courts, de se laver les mains régulièrement et préférer une douche quotidienne à la prise d'un bain.

6) Prise en charge des thrombopénies

a) Définition

La thrombopénie se définit comme une diminution du nombre des plaquettes à moins de 150 G/L

Elle peut être issue de différentes origines, notamment centrale ou périphérique. Elle est souvent issue d'une destruction splénique, de splénomégalies.

b) Traitements

Dans le cas des thrombopénies sévères, le traitement repose sur la transfusion de concentrés plaquettaires de façon systématique s'il y a un syndrome hémorragique. Le risque hémorragique est majeur à partir d'un taux de plaquettes à 20 g/L.

c) Conseils à associer

Il faut rappeler au patient qu'il est important d'éviter les activités qui peuvent provoquer une hémorragie soit par choc ou par blessure comme la pratique de boxe ou d'un sport de contact.

Le pharmacien rappelle au patient qu'il faut surveiller l'apparition de saignements ou d'hématomes apparaissant au quotidien lorsqu'il bricole, jardine, cuisine.

Il conseille également au patient d'utiliser une brosse à dents souple, un rasoir électrique plutôt que mécanique.

Le patient doit surveiller l'apparition de sang dans ses selles ainsi que dans ses urines. Enfin, au niveau de l'automédication, il doit être vigilant et ne pas consommer d'aspirine, ni d'AINS. (96)

7) Prise en charge de la fatigue

a) Définition

La fatigue chronique est définie par une sensation de fatigue dès le réveil et une peine à sortir du lit même après avoir bien dormi. De plus, une activité normalement facile à réaliser devient une corvée.

Il existe un questionnaire validé, nommé l'échelle de fatigue de Pichot qui comporte 8 propositions auxquelles il faut attribuer un chiffre entre 0 et 4 qui permet d'évaluer objectivement la fatigue. (98)

Le pharmacien peut jouer un rôle dans la gestion de la fatigue du patient. Il est important de prendre en compte que celle-ci ne s'exprime pas de la même manière chez tous les patients.

Ainsi, il faut évaluer pour chaque patient les facteurs qui peuvent être responsables de sa survenue.

b) Règles hygiéno-diététiques

En tant que pharmacien, les conseils qui peuvent être prodigués aux patients sont :

- D'organiser les activités qui composent le quotidien en priorisant les plus importantes.
- D'organiser des moments de repos dans la journée lorsque la sensation de fatigue est importante.
- De s'aider d'appareils adaptés qui permettent de diminuer les efforts nécessaires à la réalisation de certaines tâches.
- D'adopter des techniques de relaxation
- De ne pas hésiter à faire le point sur l'évolution de l'état de fatigue avec les différents professionnels de santé
- De manger varié et équilibré en privilégiant les aliments riches en fer (abats, viandes, boudin noir, lentilles), en vitamines B (produits laitiers, viande, poisson, œufs) et en acide folique (légumes à feuilles verts : brocoli, chou)
- De pratiquer une activité physique adaptée car la fatigue peut également être liée à une vie sédentaire et confinée. On recommande 30 minutes par jour.

- D'avoir un sommeil réparateur. On recommande 7 à 8 heures de sommeil pour un adulte. Pour cela, il faut éviter les repas trop lourds et l'alcool le soir, éviter les activités physiques ou intellectuelles intenses avant de se coucher, dormir dans une pièce placée dans l'obscurité et dans le calme.

Il faut également essayer d'instaurer un rythme régulier de coucher et ne pas faire de sieste trop longue dans la journée (5 à 20 minutes maximum par jour).
(99)

Le traitement de la fatigue pathologique va être différent selon sa cause. La durée du traitement est généralement limitée à un mois. Il existe l'échelle de fatigue de Pichot qui permet de d'évaluer la fatigue du patient (Annexe 3)

A l'officine, on peut conseiller au patient d'utiliser des compléments alimentaires si les règles hygiéno-diététiques ne suffisent pas et s'il n'y a aucune contre-indication à l'utilisation de celles-ci.

Il existe des médicaments contre la fatigue à base d'acides aminés (arginine, lysine), de vitamines (C et B), de substances stimulantes (glucuronamide, caféine) seules ou en association.

c) Traitement par des compléments alimentaires

Intéressons-nous, parmi ces compléments alimentaires, à la caféine. Celle-ci est couramment utilisée pour faire face à la fatigue mais ne traite pas ses causes. Il faudra conseiller un produit contenant au minimum 75 mg de caféine par portion. Cependant, elle peut être responsable de nervosité, d'agitation, d'anxiété, d'insomnie, d'irritation de l'estomac et est donc déconseillée aux personnes souffrant de maladie cardiaque, d'anxiété, d'ulcères gastriques ou d'hypertension artérielle.

On peut conseiller également la vitamine C (acide ascorbique), avec un complément comportant au minimum 12 mg de vitamine C pour 100g, 100 mL ou par emballage si le produit ne comporte qu'une portion.

Les plantes couramment utilisées pour leur teneur en vitamine C sont les fruits de l'acérola, les fruits de l'églantier et du cynorrhodon.

Une prise excessive de vitamine C peut entraîner des diarrhées et sa prise est contre-indiquée chez les patients sujets aux calculs urinaires et souffrants de pathologies entraînant une accumulation de fer.

Le pharmacien peut également orienter le patient vers le fer à condition qu'une carence ait été clairement identifiée. En effet, une insuffisance d'apport en fer peut être à l'origine d'une anémie et ainsi provoquer une fatigue et une diminution des performances intellectuelles.

Le fer est à prendre avec précaution car il peut aggraver un ulcère gastroduodéal, les symptômes de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique.

Il diminue également l'absorption de certains médicaments dont ceux traitant l'ostéoporose. (100)

d) Traitement par phytothérapie

On peut aussi avoir recours aux plantes et à la phytothérapie pour lutter contre la fatigue.

Il existe des plantes adaptogènes comme le ginseng et l'éleuthérocoque ou la rhodiole qui vont permettre à l'organisme de faire face aux agressions et déséquilibres.

Le ginseng est un tonique général grâce à sa racine qui s'utilise en poudre après séchage ou en décoction si on l'utilise entièrement.

L'éleuthérocoque permet d'améliorer les performances intellectuelles, physiques et sexuelles.

On utilisera sa racine séchée en infusion ou en gélule et sa racine entière en décoction. Ces plantes sont déconseillées aux patients souffrant également d'hypertension artérielle, d'insomnie, de troubles nerveux, de diabète, d'obésité, de maladies cardiaques et uniquement pour le ginseng aux personnes sous anticoagulants ou qui vont subir une opération chirurgicale.

On peut aussi avoir recours à la rhodiole ou le schizandra pour lutter contre la fatigue ou au gingembre comme tonique général.

Le pharmacien peut proposer des cures de tisane d'anis vert, d'avoine, de feuilles d'ortie dioïque, de petite centaurée, de romarin et de vigne rouge. (100)

B) Conseils à associer à la suite de la prise des corticoïdes au long cours

1) Rappels des effets des corticoïdes

La prise au long cours de corticoïdes induit de nombreux effets métaboliques complexes et intriqués.

En effet on retrouvera :

- Un effet hyperglycémiant : celui-ci s'explique par une augmentation de la synthèse hépatique du glucose ainsi que par la diminution de son utilisation périphérique à cause de l'apparition d'une insulino-résistance.
- Un effet lipidique : ils modifient la répartition des graisses en entraînant un aspect androïde. La prise de poids n'est pas liée à un effet d'accumulation des réserves mais plutôt à l'augmentation de l'appétit et des possibilités de stockage lipidique. Ils vont cependant entraîner également une augmentation des triglycérides et des phénomènes d'athérosclérose.
- Un effet sur les protéines : ils peuvent être à l'origine d'une protéolyse qui se caractérisera par une amyotrophie de siège rhizomérique et plus tardivement par une ostéoporose. Ainsi, cela entraînera des retards de cicatrisation et une diminution de la synthèse protéique osseuse.
- Des effets électrolytiques : on note l'apparition d'une hypokaliémie et d'une rétention hydrosodée qui peuvent être à l'origine d'une hypertension artérielle ou d'une déstabilisation de l'équilibre tensionnel.
- Un effet sur la vitamine D : ils vont entraîner une action antivitamine D qui causera une diminution de l'absorption calcique et ainsi une ostéopénie.

2) Conseils à apporter aux patients

Ainsi, il est important de mettre en place un traitement hygiéno-diététique dès la mise en place d'une corticothérapie prolongée à une dose supérieure à 10mg par jour. (101)

L'ostéoporose cortisonique doit être traitée par une activité physique régulière, une alimentation riche en calcium, une supplémentation vitamino-calcique et un bisphosphonate, d'autant plus que la masse osseuse est initialement basse. (102)

Dans un premier temps, on conseillera toujours à notre patient de réduire ses apports en sel afin de réduire la rétention hydrosodée.

On conseille ainsi de réduire l'apport en sel à environ 3 à 5g de sel/jour, c'est-à-dire environ 1,2 à 2 g de sodium par jour. (103)

Il est donc également important de limiter la consommation des aliments les plus riches en sel comme la viande ou les poissons fumés, la charcuterie, les fromages secs, le pain en excès.

Il est conseillé de cuisiner avec peu de sel de type chlorure de sodium et plutôt le substituer par le chlorure de potassium mais qui reste également à contrôler.

On propose plutôt de ne pas placer de salière à table et de la remplacer par des aromates qui pourront réhausser le goût des mets en substitution du sel. (104)

Ensuite, on conseille une alimentation riche en potassium, bien-sûr toujours en adéquation avec la kaliémie du patient.

Il faut par ailleurs se méfier de certains aliments riches en potassium à cause de leur teneur élevée en sel comme les soupes en sachet, les fruits au sirop qui contiennent aussi beaucoup de sucre ajouté et le chocolat qui en plus du sucre contient des lipides en excès.

On pourra ainsi consommer plutôt des légumes secs (toutes les graines) : lentilles, pois cassés, pois chiches, flageolets, haricots blancs et rouges mais aussi pommes de terre. Il est recommandé de consommer 1 portion par jour (150 à 200g cuits), soit l'équivalent d'environ 4 cuillères à soupe.

On peut conseiller aussi les légumes à feuilles comme les épinards, oseille, choux qui doivent être consommés 2 à 3 fois par semaine et des fruits frais comme les bananes qui font partie des fruits contenant le plus de potassium.

Le risque de développer un diabète est bien réel lors la prise de corticoïdes au long cours, surtout lorsqu'il existe un terrain prédisposant ou un diabète latent. Ainsi, il est important de contrôler la consommation de sucres rapides et de boissons sucrées pour éviter une augmentation trop importante de la glycémie post-prandiale.

Les sucres lents sont quant à eux autorisés à condition, bien sûr, d'être consommés en quantités adaptées à la situation pondérale du patient. Ils ne doivent en aucun cas être consommés en dehors des repas ou lors d'une collation.

Afin de réduire le risque athéromateux, il est conseillé au patient de diminuer sa consommation de graisses saturées en préférant plutôt les graisses végétales.

De plus, afin de maintenir la masse musculaire et le capital protéique, il est recommandé d'avoir un apport en protéine suffisant. Il faut ainsi privilégier les viandes maigres, poissons, œufs, produits laitiers et légumineuses.

L'activité physique régulière est fortement recommandée afin de minimiser la protéolyse musculaire et l'insulinorésistance.

Enfin, il est nécessaire que l'apport calcique soit légèrement supérieur aux recommandations. Pour cela, il suffit de consommer trois à quatre produits laitiers par jour.

En ce qui concerne la vitamine D, il est très difficile d'augmenter les apports alimentaires, de ce fait il sera obligatoire de mettre en place une supplémentation médicamenteuse. (105)

Ainsi, récapitulons les aliments autorisés ou déconseillés dans le tableau 6 ci-dessous :

Aliments	Déconseillés	Autorisés
Produits laitiers	Crème, fromage à pâte ferme ou cuite	Lait demi-écrémé ou écrémé Yaourt, fromage blanc nature Fromage sans sel ajouté
Viande	Viande séchée, fumée, salée,	Viande au naturel, volaille

Charcuterie	Toutes en général	Jambon et saucisse sans sel
Produits issus de la mer	Poissons en conserve, fumés, salés Coquillages, crustacés et surimi	Poisson au naturel
Œufs	Plats préparés	
Céréales et féculents	Pain salé (plus de 100g/jour)	Pain et biscotte sans sel
Légumes et fruits	En conserve Potage en brique ou en sachet Fruits confits au sirop, compote sucrée Fruits à coques salés	Légumes et fruits frais ou surgelés Potage fait maison sans sel Compote sans sucre Jus de fruits pur jus
Matières grasses	Beurre demi-sel	Beurre, huile, margarine
Produits sucrés	Sucre en dehors des repas Pâtisserie	Chocolat noir
Condiments et sauce	Sel, sel de céleri Cornichon, olive, capres Sauces industrielles	Condiments sans sel Sauces sans sel
Boissons	Eaux riches en sel : Vichy Celestins, Badoit, Quezac Sodas Boissons alcooliques (1 à 2 verres)	Eau plates ou gazeuses (avec une composition en sodium inférieure à 20mg/L) Café, thé

Tableau 6 : Aliments à conseiller et à déconseiller chez un patient traité pour sa GPA.

3) Exemples de repas à mettre en place

Voici une idée de repas type :

- ❖ Petit déjeuner :
 - Lait demi-écrémé, thé ou café
 - Flocons de céréales sans sucre ajouté
 - Fruit
- ❖ Déjeuner :
 - Crudités sans sel ajouté
 - Viande maigre
 - Riz
 - Pain
 - Petit suisse
 - Compote de pomme sans sucre
- ❖ Collation :
 - Yaourt
- ❖ Dîner :
 - Soupe de légumes maison
 - Omelette nature
 - Pain
 - Fruit

L'annexe 4 permet également de réaliser les conseils alimentaires.

La prescription diététique est encore plus importante en cas d'HTA et/ou de diabète préexistant ou secondaire. (106)

Le pharmacien est donc disponible pour conseiller le patient et lui donner les informations nécessaires à la bonne mise en place du traitement.

Cependant, il peut également conseiller au patient de consulter une diététicienne si celui-ci a du mal à s'alimenter ou s'il a de nombreuses carences.

C) Conseils à associer à la suite de la prise des antibiotiques au long cours

Le Bactrim peut entraîner différents effets indésirables.

En effet, au niveau biologique il peut causer une augmentation de la créatininémie, une augmentation de l'urémie, des transaminases et une hyperbilirubinémie. Plus

rarement, on pourra noter une agranulocytose, une aplasie médullaire, des troubles hématologiques, une thrombopénie.

Au niveau dermatologique, il peut être responsable d'urticaires, de dermatites exfoliatives, d'érythèmes pigmentés fixes, de prurits, d'éruptions cutanées.

Au niveau digestif, on pourra retrouver des nausées, des vomissements, des colites pseudomembraneuses ainsi que des diarrhées.

Il peut également être à l'origine de candidoses et de mycoses.

Le pharmacien conseillera ainsi d'utiliser ce médicament durant les repas car il sera mieux toléré. En lien avec le risque de photosensibilisation, il rappellera au patient qu'il est contre indiqué de s'exposer au soleil pendant le traitement ainsi que pendant les trois jours qui suivent l'arrêt du traitement.

Le bactrim est contre-indiqué avec le citalopram, la dompéridone, l'escitalopram, l'hydroxyzine, la pipéraquline, la miansérine ainsi qu'avec le méthotrexate pris par voie systémique. (107)

D) Risques et sensibilisation du patient vis à vis de l'automédication

1) Automédication avec d'autres médicaments

L'automédication représente un risque pour le patient et notamment lorsque celui-ci la réalise sans l'aide d'un professionnel de santé.

C'est pourquoi il est important pour le pharmacien d'éduquer le patient à ce sujet.

En effet il existe plusieurs risques à prendre en compte :

a) Risque lié au patient lui-même

On parle de terrain à risque dans notre cas puisque le patient est atteint d'une pathologie chronique. Le risque est encore plus important si le patient est âgé ou jeune. En effet, le patient peut être insuffisant hépatique ou rénal et donc les capacités d'élimination du médicament se voient diminuées. Ainsi, le risque d'interaction médicamenteuse est élevé.

b) Risques liés au médicament lui-même

La prise de tout médicament comporte toujours un risque à prendre en compte. Les effets indésirables seront proportionnels au dépassement de la dose maximale autorisée.

Par exemple, pour soulager ses douleurs, notre patient pourrait consommer du paracétamol. Cependant, son utilisation est désormais banalisée et mène à de nombreuses surconsommations.

Le paracétamol utilisé à des doses supérieures à 4g/jour est toxique pour le foie et pourrait aggraver certaines situations.

De plus, de nombreux traitements peuvent contenir entre autres du paracétamol et la méconnaissance pour le patient d'un médicament peut également conduire à un surdosage par redondance thérapeutique.

Enfin, le patient peut consommer des traitements dont il ne connaît pas les conditions d'utilisation. Ceci peut avoir de graves conséquences puisqu'il peut entraîner une inefficacité de traitement, une réaction de photosensibilisation par suite d'une exposition au soleil après l'utilisation de médicaments photosensibles.

Ceci peut arriver avec des traitements du quotidien que le patient peut posséder dans sa propre armoire à pharmacie.

c) Risque d'interactions entre un médicament prescrit et un médicament d'automédication

En effet, la prise concomitante de deux médicaments peut entraîner un effet de synergie ou un effet de potentialisation si les effets s'additionnent mais également une diminution de l'efficacité du traitement s'il y'a des effets antagonistes ou d'inhibitions. Par exemple, si on prend un traitement qu'on retrouve dans l'armoire à pharmacie, un pansement gastrique comme le Smecta avec un des traitements décrits précédemment, il existe un risque d'inefficacité du traitement puisque le pansement gastrique va diminuer ou empêcher l'absorption du médicament.

Le patient doit donc respecter un délai d'au minimum 2h entre la prise des deux médicaments.

Une médication peut aussi être considérée comme dangereuse si elle détourne le patient d'un traitement ayant prouvé son efficacité. (108)

Le pharmacien a un devoir particulier de conseil lorsqu'il délivre un médicament qui ne nécessite pas de prescription médicale. Le pharmacien doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences participer au soutien apporté au patient atteint de GPA.

Le pharmacien doit éduquer son patient atteint de GPA sur tous ces dangers décrits précédemment. (109)

2) Automédication avec les compléments alimentaires

Nous sommes témoins d'une demande de plus en plus importantes des patients pour les compléments alimentaires (CA). Les CA représentent désormais une alternative aux médicaments dans la démarche d'un retour au "naturel".

Une étude INCA 3 a démontré une hausse de la consommation de 50% des CA par les Français entre 2006 et 2008. (110)

De plus, de plus en plus de médicaments passent désormais sous le statut de dispositifs médicaux. Ainsi, ils sont dispensés d'une demande d'AMM et des contraintes réglementaires.

L'étiquetage des produits manque régulièrement de rigueur et les notices ne sont pas validées par une agence de produits de santé ce qui peut induire en erreur le consommateur.

Il existe de nombreuses dérives liées à la consommation de CA :

- Surdosage :

Les patients peuvent consommer des doses excessives de vitamines ou de minéraux par exemple et ceci entraîne des effets indésirables et des toxicités dans les cas les plus importants (comme par exemple la levure de riz rouge qui peut entraîner une toxicité hépatique et musculaire).

- Inadéquation avec l'état physiologique du patient

- Usage inadapté :

L'utilisation des CA sans l'aide d'un professionnel de santé peut induire un masquage des problèmes de santé sous-jacents ou mener à des choix inappropriés vis à vis de ses besoins spécifiques.

- Déséquilibre nutritionnel :

Consommer uniquement des CA peut mener à une négligence d'une alimentation variée et équilibrée.

- Qualité variable :

Les CA peuvent être fabriqués à l'aide d'ingrédients de basse qualité, de contaminants ou de doses non réglementaires.

- Interactions médicamenteuses :

Les CA peuvent mener à une interaction avec les médicaments du patient et réduire leur efficacité ou alors augmenter les effets indésirables (comme par exemple le chardon marie, qui pris en concomitance avec la warfarine, augmente le risque de saignement). (111)

- Publicité trompeuse :

Les messages affichés par les marques peuvent induire des achats impulsifs qui ne sont pas fondés sur des preuves scientifiques.

D'autant plus, que l'organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture a publié en avril 2025 un rapport sur la sécurité sanitaire des compléments alimentaires qui mentionne que les bénéfices des CA ne sont pas toujours démontrés par des preuves scientifiques solides. (112) Certains CA ont certes démontré des effets nutritionnels positifs mais d'autres se montrent être peu efficaces voire associés à des effets indésirables. (113)

Ainsi, afin d'éviter l'ensemble de ces dérives, il faut que le patient atteint de GPA ait comme reflexe de consulter un professionnel de santé avant de consommer n'importe quel CA et demander conseil à son pharmacien lors d'un futur achat. (114)

3) Sensibilisation au comptoir

Il est important pour le pharmacien de donner quelques conseils à son patient afin d'éviter les situations décrites précédemment.

En effet, il faut apprendre au patient à lire attentivement les notices et les avertissements présents concernant les médicaments qu'il consomme.

Le patient doit savoir qu'il est préférable de demander conseil à son pharmacien avant de consommer un médicament en automédication ou un complément alimentaire et d'informer tout nouveau prescripteur de l'ensemble de son traitement.

On lui conseille également de se renseigner auprès de son équipe officinale pour savoir s'il peut consommer certains aliments, boissons ou tisanes sans qu'il y ait un impact négatif sur son traitement.

Enfin, le patient ne doit pas hésiter à discuter de tout symptôme inhabituel afin de pouvoir détecter le plus rapidement possible une interaction médicamenteuse ou un effet indésirable.

Les symptômes peuvent être des nausées, vomissements, diarrhées, vertiges, somnolence, trouble du rythme ou de la fréquence cardiaque mais également une perturbation de la pression artérielle.(115)

II. Conseiller le patient dans son parcours de soin

A) Apprendre au patient à détecter une aggravation de son état ou de ses symptômes

1) Détecter une potentielle anémie

L'anémie peut être détectable à l'officine puisqu'elle est souvent en partie responsable de la fatigue et de l'essoufflement des patients. Il faut ainsi attirer le patient sur ces symptômes afin de les détecter au plus vite et de pouvoir réaliser les examens complémentaires.

L'anémie légère avec un taux d'hémoglobine peu diminué va entraîner peu ou pas de symptômes, c'est souvent le cas si elle s'est installée lentement.

Cependant, si elle s'aggrave les symptômes vont être détectables.

Ainsi, il faudra prévenir le patient que s'il note l'apparition d'un ou de plusieurs de ces symptômes présentés ci-dessous il devra en faire part à un médecin :

- Pâleur, plus particulièrement visible à l'intérieur des paupières, au niveau des ongles ou des lèvres.
- Essoufflement d'abord à l'effort puis au repos.
- Une fatigue persistante
- Des palpitations
- Des maux de tête, des étourdissements, des vertiges
- Des difficultés à se concentrer ou à lire, des pertes de mémoire, de motivation

Il est important d'éduquer le patient face à cela, car l'anémie sévère peut avoir des conséquences cardiaques et/ou pulmonaires.

2) Détecter une thrombopénie

A l'officine il est important d'apprendre au patient à surveiller l'apparition de signes cliniques comme des ecchymoses, des épistaxis, des gingivorragies, des pétéchies.

Le saignement cutané peut être l'un des premiers signes d'une numération plaquettaire basse.

Les pétéchies se manifestent en de nombreux petits points rouges qui apparaissent le plus souvent au niveau de la peau sur la partie inférieure des jambes.

Il faut également faire attention car le moindre traumatisme peut entraîner des ecchymoses appelées purpura.

On peut surveiller les gencives puisqu'elles peuvent saigner de façon plus importante.

On pourra aussi remarquer l'apparition de sang dans les selles ou dans les urines.

Le saignement sera proportionnel à la diminution du nombre de plaquettes.

La vitesse avec laquelle les symptômes vont apparaître dépendront de la cause et la gravité de la thrombopénie.

L'éducation du patient face à ses symptômes lui permettra de les détecter au plus vite pour consulter son médecin dans les meilleurs délais et améliorer sa prise en charge. (116)

3) Détecter une leucopénie

Les leucocytes constituent une composante essentielle du système immunitaire. Une baisse significative de leur nombre peut être responsable de conséquences graves sur la santé, c'est pourquoi il faut sensibiliser le patient aux premiers symptômes permettant de détecter une leucopénie.

Les signes peuvent parfois être subtils et varient d'une personne à l'autre. Les signes les plus courants sont la fatigue inhabituelle, le ressenti d'une faiblesse générale. Mais également l'apparition de frissons et une tendance à développer des infections fréquentes et/ou graves.

Les symptômes de l'infection vont être la fièvre, l'apparition de rougeurs ou de lésions et plaques rouges ou blanches dans la bouche.

Le patient peut également ressentir un mal de gorge, une forte toux ou un essoufflement inhabituel, des douleurs ou brûlures lorsqu'il urine, des diarrhées. (117)

La fièvre peut parfois être le seul signe d'infection c'est pourquoi le patient doit être en mesure de pouvoir prendre sa température à domicile.

Ainsi, le patient doit savoir que tout symptôme décrit précédemment doit le conduire à consulter son médecin au plus vite. (118)

B) Conseiller le patient dans sa vie quotidienne

1) L'orienter vers la mise en place d'une activité physique adaptée

L'activité physique adaptée (APA) se définit comme une pratique dans un contexte d'activité du quotidien, de loisir, de sport ou d'exercices programmés, de mouvements corporels produits par les muscles squelettiques, fondés sur les aptitudes et les motivations des personnes ayant des besoins spécifiques ou qui les empêchent de pratiquer dans les conditions ordinaires.

Ainsi, il est nécessaire d'évaluer les besoins spécifiques du patient et ses restrictions fonctionnelles induites par son état de santé physique et mental mais également la nécessité d'un encadrement et d'un suivi adapté pour pouvoir mettre en place une activité adaptée qui ne représente pas de risque pour le patient. (119)

De nombreuses études démontrent le bénéfice de l'activité physique sur les conséquences de la maladie et les effets secondaires des traitements.

Plus précisément, l'activité physique adaptée a des effets bénéfiques sur la qualité de vie, la fatigue, la capacité cardiorespiratoire, la composition corporelle, l'anxiété ainsi que les symptômes dépressifs du patient. De plus, on retrouve également une incidence positive sur la douleur, la toxicité cardiovasculaire, la perte de densité osseuse et le taux de réalisation complet des traitements. (120)

Le pharmacien possède un rôle d'accompagnement et de soutien dans la mise en place d'une activité physique, en le sensibilisant à l'importance de cette activité. Il est nécessaire de lui rappeler les conséquences possibles de l'inactivité sur sa santé.

Les premières recommandations à lui fournir sont :

- De commencer à mettre en place l'APA le plus rapidement possible et de manière progressive.
- De l'aider à trouver une source de motivation : varier les activités, le faire en groupe.
- Préférer les activités d'endurance plutôt que celles utilisant la force physique.
- Lui rappeler l'importance de la régularité de l'APA plutôt que la durée de la séance.
- Avoir des objectifs réalistes.
- Favoriser les déplacements actifs (marche, vélo) plutôt que motorisés.
- Préférer les escaliers plutôt que les ascenseurs.
- Adapter son poste de travail.

Le pharmacien doit jouer le rôle d'éducateur thérapeutique et profiter de la visite fréquente du patient pour faire le point avec lui sur la réalisation de l'APA et des difficultés rencontrées (Annexe 5).

De plus, afin que la prise en charge soit la plus qualitative possible, le pharmacien peut orienter son patient vers un médecin et un kinésithérapeute voire vers des structures spécialisées.

Le pharmacien est également souvent bien positionné pour pouvoir lui conseiller des associations sportives à proximité.

La prise en charge pluridisciplinaire a son importance afin de pouvoir mener au mieux le suivi du patient et optimiser son éducation thérapeutique.

Les douleurs musculaires et/ou articulaires représentent un frein à prendre en compte à la poursuite de l'APA et à l'adhésion du patient. Ainsi, il convient d'adapter en permanence la prescription. (121)

Certaines études démontrent qu'une APA régulière d'au moins 30 à 60 min par jour d'intensité modérée à élevée et entre trois et cinq fois par semaine doit être réalisée pour constater des bénéfices. Il semblerait également que les activités de loisirs encadrées soient les plus efficaces.

Il est nécessaire que ces programmes soient variés, c'est-à-dire qu'ils contiennent différentes APA : marche, vélo, course, activités aquatiques, danse, fitness, golf, sports de raquette adaptés associés à des exercices à visée cardiorespiratoire et à du renforcement musculaire si l'état du patient le permet. (122)

L'activité musculaire est d'autant plus importante chez les patients atteints de GPA puisqu'elle permet une réponse anti-inflammatoire grâce à la production de myokines et la diminution du TNF- α .

De plus, elle accroît la densité minérale osseuse. Son action est réalisée par la stimulation de la sécrétion d'ostéocalcine qui agit également sur la cognition. On note aussi une augmentation de IGF-1-BP et de l'IGF-1 circulante qui ralentit la perte osseuse.

Ceci est intéressant pour faire face à l'ostéoporose chez des patients qui sont pour la plupart traités par corticothérapie à long terme. (123)

2) L'aider dans la mise à jour des vaccinations

Chez les patients atteints de GPA, les vaccins recommandés sont évidemment ceux du calendrier vaccinal en vigueur. Cependant, comparativement à la population générale, certains vaccins sont recommandés quel que soit l'âge à cause du risque infectieux accru et donc certains schémas vaccinaux peuvent différer.

Il est fortement recommandé de mettre à jour les vaccinations le plus rapidement possible et si possible avant la mise en route du traitement, notamment

pour les vaccins vivants atténués qui ne pourront plus être administrés ensuite si un traitement immunosuppresseur est mis en place.

L'immunogénicité des vaccins peut être réduite mais persiste bien évidemment chez les patients traités par immunosuppresseurs et corticothérapie.

Le pharmacien doit rassurer les patients sur le risque que se déclenche une poussée après une vaccination puisque le risque n'a jamais été confirmé tandis que le risque d'infection est lui bien réel. De plus, l'infection elle-même peut induire une poussée de la maladie.

Le pharmacien d'officine comme le médecin se doit de vérifier systématiquement le carnet de vaccination du patient et d'effectuer les mises à jour recommandées par le calendrier vaccinal le plus rapidement possible.

Enfin, on rappelle que les vaccins vivants (Rougeole-oreillons-rubéoles, fièvre jaune, varicelle) sont contre-indiqués chez les patients recevant un traitement par immunosuppresseur ou une corticothérapie et doivent être réalisés avant la mise en route du traitement en cas d'indication. On considère qu'il est contre indiqué à partir de la prise de 10mg d'équivalent prednisone par jour chez un adulte pendant plus de deux semaines.

Chez l'enfant, la dose est retenue à 2 mg/kg par jour et au-delà de 20 mg/jour pour les enfants pesant plus de 10kg pendant plus de deux semaines.

Lors de l'arrêt du traitement par corticoïdes à dose décrite précédemment ou par immunosuppresseur ou biothérapie, les patients devront attendre au minimum trois mois et 6 mois après un traitement par rituximab pour recevoir une vaccination par un vaccin vivant atténué.

Il faut proposer la vaccination contre la varicelle au moins six semaines avant l'instauration du traitement en l'absence d'antécédent de varicelle ou en cas d'histoire douteuse si la sérologie revient négative. (124)

Le schéma comporte deux doses à quatre semaines d'intervalle.

Quatre semaines avant l'instauration du traitement et pas moins de deux semaines avant il faut mettre à jour la vaccination contre la rougeole-oreillons-rubéole selon les recommandations classiques et envisager la vaccination contre la fièvre jaune pour les patients potentiels de voyager en zone d'endémie qui n'ont pas été vaccinés antérieurement.

Le BCG est quant à lui contre-indiqué dans tous les cas.

Les vaccins inactivés peuvent être administrés sans restriction particulière.

Il est désormais recommandé de vacciner tous les patients, à partir de 18 ans contre les infections à pneumocoque et contre le zona et les patients à tout âge contre la grippe saisonnière avec le vaccin inactivé injectable et non par voie nasale (figure 10). (125)

Voici le tableau récapitulant le schéma vaccinal chez les enfants et les adultes (figure 8) :

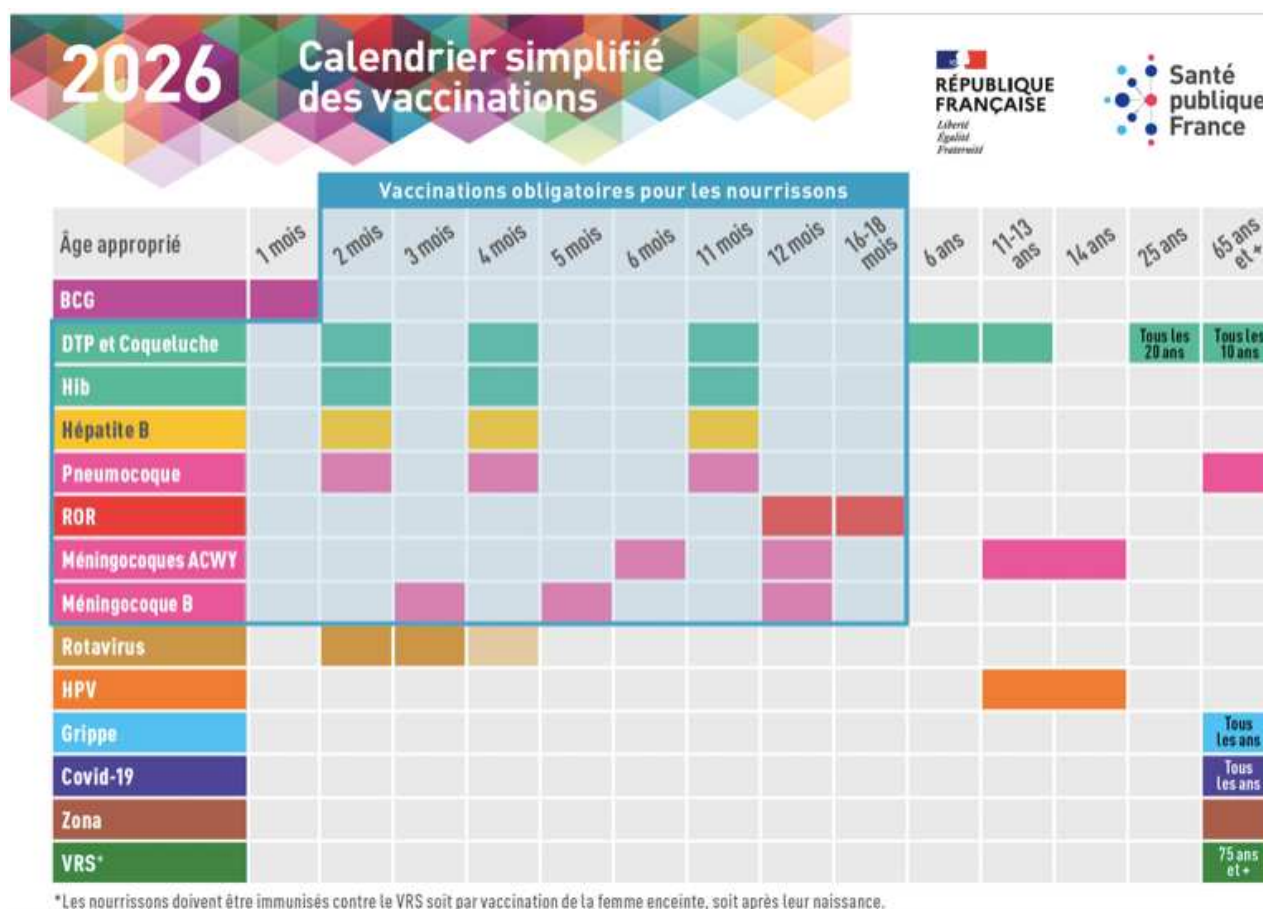


Figure 8 : Calendrier vaccinal chez l'enfant et chez l'adulte. (126)

Cependant, il est à adapter pour les patients sous corticothérapie et immunosuppresseurs :

Vaccins	Recommandations
BCG	Contre-indiqué
Covid-19	Une dose de vaccin lors de la campagne annuelle avec un délai d'au minimum 3 mois avec la dernière injection/infection. Pour les patients immunodéprimés, on recommande en plus une dose de vaccin au printemps avec le même délai.
DTcaP	Primovaccination à 3 doses chez le nourrisson : M2, M3 et M4 avec un rappel à 11 mois. Puis rappel à 6 ans, 11-13 ans, 25 ans puis tous les 10 ans.
Grippe saisonnière	Recommandé lors de la campagne de vaccination avec une dose annuelle chez l'adulte et 2 doses chez l'enfant de 6 mois à 9 ans.
Hépatite A	IDEM population générale
Hépatite B	IDEM population générale
Infection à pneumocoque	- Chez le nourrisson : primovaccination à 3 doses avec le vaccin conjugué polysidique 15 valent ou avec le vaccin polysidique conjugué 13-valent à M2, M3 et M4 avec un rappel à 11 mois. - Pour les enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans : elle est réalisée avec un vaccin conjugué 15-valent ou avec un vaccin conjugué 13-valent ainsi qu'avec le vaccin pneumococcique polysidique non conjugué 23-valent. - Pour les personnes de plus de 18 ans : vaccination avec le vaccin polysidique conjugué 20-valent ou le vaccin

	pneumococcique polysidique conjugué 21-valent. Pour cela, il faut que le patient n'ait jamais reçu de vaccination contre le pneumocoque ou qu'il ait reçu qu'une seule dose de VPC13 ou une de VPP23 il y'a plus d'un an ou alors qu'il ait été vacciné par la séquence VPC13-VPP23 il y a au minimum 5 ans.
Papillomavirus	Recommandé de 11 à 14 ans révolus avec un schéma à deux doses : M0 et M5 à M12 avec un rattrapage possible de 15 à 26 ans révolus avec un schéma à 3 doses : 0,2 et 6 mois.
Zona (avec le Shingrix)	A partir de 18 ans : 2 doses espacées de 2 mois minimum et 6 mois maximum. Si possible, le plus en amont du début du traitement immunosuppresseur. L'intervalle entre les 2 doses peut être réduit à 1 mois si besoin. Si le patient a eu des antécédents de zona, le délai d'un an à respecter entre le dernier épisode de zona et l'administration de la première dose peut être réduit en fonction de la situation.
Fièvre jaune	Décrit précédemment
Haemophilus influenzae b	Schéma renforcé chez le nourrisson : Primovaccination à 3 doses (M2, M3, M4) et rappel à 11 mois
Infection invasive à Méningocoque	IDEM population générale
ROR	Décrit précédemment page 102

Tableau 7 : Recommandations vaccinales adaptées pour les patients traités par corticothérapie et immunosuppresseurs. (125)

Il est important pour le pharmacien de rappeler au patient, l'importance de vacciner également son entourage afin de contribuer à sa protection.

Le pharmacien peut désormais, à condition d'avoir suivi une formation, prescrire et vacciner l'ensemble des vaccins présents dans le calendrier vaccinal à l'exception des vaccins vivants atténués chez les patients de plus de 11 ans.

3) Prise en charge des symptômes de la sphère ORL

On considère que 70% des patients atteints de GPA vont avoir une atteinte ORL.

Les patients se plaignent régulièrement de rhinites crouteuses, sinusites, perte d'odorat, saignements, douleurs faciales ou troubles de l'audition.

Ainsi, le traitement local le plus efficace à mettre en place sera le lavage de nez abondant à réaliser plusieurs fois par jour.

Celui-ci va permettre de faire face à la chronicité des symptômes mais également de lutter contre les séquelles et récurrences ORL de la pathologie.

Il va également permettre de diminuer le portage nasal de potentielles infections et de nettoyer en profondeur afin de décongestionner le nez et d'éliminer les croûtes présentes.

Les irrigations nasales sont indispensables à la prise en charge des troubles rhino-sinusiens et le pharmacien a un rôle à jouer dans la sensibilisation du patient et dans l'apprentissage de la technique de réalisation afin que le lavage soit efficace.

On recommandera au patient d'utiliser une seringue de 60 ml ou un dispositif comme un *rhinohorn*, ou *respimer* plutôt qu'un spray ou des dosettes de sérum physiologique puisque le volume et la pression seront des paramètres importants à prendre en compte.

L'idéal sera d'utiliser un flacon de sérum physiologique auquel on rajoute du sel sans nitrite et éventuellement du bicarbonate s'il est bien toléré par le patient. Le patient pourra utiliser ce mélange d'environ 60mL pour réaliser son lavage quotidien environ 2 à 3 fois par jour.

Pour ce faire, il faudra conseiller au patient de se placer au-dessus d'un lavabo et d'incliner la seringue vers le haut et l'arrière en visant le coin interne de l'œil. Ensuite, le patient devra relever son coude et incliner la tête, il doit alors appuyer progressivement sur le piston de la seringue et respirer par la bouche. Il devra ensuite vérifier que la solution sorte par la narine opposée. Il faudra répéter l'opération pour l'autre narine puis se moucher délicatement.

Il existe également des vidéos réalisées par des associations de patients que l'on peut montrer à notre patient afin de l'éduquer sur la technique. (Annexe 6) (127)

C) Conseiller le patient face à son alimentation

A l'officine il est important pour le pharmacien de sensibiliser le patient vis-à-vis de son alimentation. Celle-ci doit-être adaptée à la pathologie du patient mais le patient doit aussi être conscient qu'elle peut interagir avec ses médicaments.

Certains aliments ou boissons peuvent influencer l'efficacité et la tolérance des médicaments en ayant une action sur leur pharmacocinétique ou leur pharmacodynamie.

1) Interactions pharmacocinétiques

Tout d'abord, certains aliments peuvent induire une interaction pharmacocinétique et modifier les différentes phases du devenir du médicament dans l'organisme : action sur l'absorption intestinale, sur le métabolisme, la distribution, l'élimination du médicament.

Très souvent la prise alimentaire va diminuer l'absorption des médicaments et entraîner une inefficacité.

Par exemple, il faut faire attention aux produits laitiers qui peuvent diminuer la résorption de certains médicaments par un phénomène de chélation entre le calcium et certaines molécules.

Le pharmacien doit aussi sensibiliser le patient sur la consommation de jus de pamplemousse puisque celui-ci inhibe le cytochrome P450 3A4 ainsi que la P-glycoprotéine intestinale et donc inhibe le métabolisme des médicaments. Ainsi, il en résulte une augmentation des concentrations plasmatiques et donc une majoration de l'efficacité du traitement voire une toxicité.

L'alimentation influence également la distribution des médicaments puisqu'en cas de dénutrition protéino-énergétique, la diminution de l'albuminémie va augmenter la fraction libre du médicament et donc exposer à un risque de surdosage et d'interaction médicamenteuse. On retrouve ce phénomène avec le méthotrexate par exemple.

Enfin, elle peut agir sur l'élimination urinaire du médicament en modifiant le pH urinaire et donc avoir une action sur la vitesse d'élimination et de réabsorption tubulaire des médicaments acides ou bases faibles. Il en résulte alors un prolongement des effets du traitement. (128)

2) Interactions pharmacodynamiques

Elles sont moins fréquentes que les interactions pharmacocinétiques. L'alimentation peut avoir un effet pharmacodynamique antagoniste au médicament. Il faut par exemple faire attention au sel diététique si le patient est sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion. (129)

3) Aliments les plus à risque d'interactions

Certains médicaments utilisés dans la GPA sont à marge thérapeutique étroite et donc plus à risque d'être influencés par l'alimentation. Ainsi, le rôle du pharmacien est d'alerter le patient sur sa consommation et d'éviter les aliments les plus à risques.

On retrouve donc :

- Le jus de pamplemousse : S'il ne peut pas être évité, il doit être consommé au moins 2h avant l'administration du médicament et à hauteur d'un quart de litre maximum par jour.
- La caféine : elle augmente la solubilité et donc l'absorption de certains principes actifs. Elle induit soit un excès de caféine qui va augmenter certains effets indésirables (palpitations, tremblements...) soit une augmentation de la biodisponibilité des médicaments substrats du cytochrome P450.
- Les tannins retrouvés dans le thé : s'ils sont infusés trop longtemps ils forment ensuite des complexes insolubles non absorbables avec les sels de fer.
- Les boissons gazeuses : elles vont accélérer la vidange gastrique et stimuler les mouvements péristaltiques. On conseille plutôt de prendre ses médicaments avec de l'eau plate.

Ensuite, certaines plantes peuvent interagir avec les médicaments comme :

- Le millepertuis : il active l'hyperforine, une enzyme hépatique responsable de l'élimination de nombreuses substances induisant donc une accélération de l'élimination et une diminution de l'efficacité.
- La réglisse : elle provoque une rétention hydrosodée et une augmentation de l'excrétion potassique conduisant à une hypokaliémie.
- Les aliments riches en acide oxalique (thé, café, épinards, oseille, rhubarbe, betteraves, amandes, figues) : ils conduisent à la formation de complexes insolubles avec les minéraux (calcium-fer-magnésium-potassium-sodium) et donc à une diminution de leur absorption et à une carence.

Mais également avec les sels minéraux :

- Une alimentation riche en calcium : forme des chélates insolubles non absorbables.
- Le sodium : il augmente la pression artérielle.
- Le potassium : abricot, banane, asperge, avocat, cacahuète qui conduisent à une accumulation de potassium.

De plus, il faut prendre en compte le fait qu'un repas riche en lipides va ralentir le péristaltisme intestinal, augmenter la dissolution des principes actifs et stimuler la

sécrétion biliaire et donc augmenter la biodisponibilité de certains médicaments liposolubles.

L'acide phytique que l'on retrouve dans le pain complet va diminuer l'absorption du zinc et du calcium. Il faut ainsi espacer les prises des minéraux du pain complet d'au minimum deux heures.

Enfin, il faut faire attention à la consommation d'alcool puisque les médicaments ralentissent le métabolisme de l'alcool et augmentent sa toxicité.

L'alcool lui va agir sur le métabolisme des médicaments en augmentant ou ralentissant leur destruction. (130)

Le pharmacien conseille au patient d'adopter une alimentation variée et équilibrée en respectant les contre-indications et conseils donnés antérieurement afin de lutter contre les carences, la dénutrition.(131)

D) Conseiller le patient qui souhaite voyager

Il est essentiel que le patient atteint de GPA puisse vivre normalement et partir en vacances s'il le désire et si son état le permet.

Ainsi, le pharmacien aura comme rôle de l'aiguiller et de le conseiller afin de ne prendre aucun risque vis-à-vis de sa pathologie et de ses traitements.

Le pharmacien ainsi que le médecin pourront tout d'abord évaluer les capacités du patient à pouvoir voyager en fonction de son état de santé et de ses traitements. Il sera nécessaire de vérifier qu'il n'y ait pas de contre-indication en fonction du lieu choisi, du climat ou de la pollution par exemple.

De plus, ils devront étudier si des vaccinations sont nécessaires avant de partir et si celles-ci ne présentent pas de risque avec le traitement actuel du patient.

Le pharmacien se doit de conseiller au patient de faire la demande d'une carte européenne d'assurance maladie s'il compte voyager dans l'Union européenne, en Norvège, au Liechtenstein, en Islande ou en Suisse.

Celle-ci est gratuite, nominative, individuelle et valable deux ans et permet au patient de bénéficier d'une prise en charge pour les soins de santé survenus pendant le

voyage. Le patient doit en faire la demande directement auprès de sa caisse d'assurance maladie.

Ensuite, le pharmacien aura pour mission de conseiller le patient pour la préparation de sa trousse à pharmacie.

En effet, il conseillera au patient de prendre une quantité suffisante de son traitement pour l'ensemble du séjour mais également pour quelques jours supplémentaires en cas de problème.

Le patient doit savoir qu'il doit toujours conserver sur lui l'ordonnance correspondante comportant l'ensemble des traitements prescrits en DCI. Il est utile aussi d'avoir avec soi, les rapports médicaux en anglais au cas où il y aurait un souci.

Le pharmacien sensibilisera le patient à la nécessité d'emporter avec lui un sac isotherme de type *EasyBag* afin de pouvoir emporter avec lui les médicaments sensibles à la chaleur. S'il voyage en train ou en avion, il peut solliciter le stockage dans les réfrigérateurs du personnel afin de maintenir à bonne température ses traitements.

Le patient doit emporter avec lui tous les documents concernant sa pathologie comme les ordonnances, carte vitale, carte de groupe sanguin, carnet de santé et les coordonnées d'un spécialiste afin de pouvoir pallier tout problème.

Le pharmacien peut conseiller à son patient s'il le souhaite de partir avec un prestataire adapté. Désormais il existe une marque d'état tourisme et Handicap qui regroupe de nombreux prestataires proposant des vacances adaptées aux besoins des personnes handicapées.

Enfin, il est toujours conseillé de partir avec une assurance voyage au cas où un problème lié à la maladie surviendrait et nécessiterait d'écourter le séjour.

L'assistance peut également permettre de faire venir des médicaments dans les 24h partout dans le monde. (132)

Le pharmacien doit sensibiliser le patient face aux risques de l'exposition au soleil. Les effets biologiques du soleil peuvent être bénéfiques grâce à l'effet antidépresseur et à l'augmentation de la synthèse de la vitamine D mais les rayons ultraviolets sont aussi très néfastes.

On recommande au patient atteint de GPA de se protéger avec l'application d'une crème solaire.

On recommande 2mg de produit solaire par centimètre carré de peau. On conseillera à l'officine une crème solaire anti UVA et UVB dont le facteur de protection solaire est de 30 au minimum s'il n'y pas d'exposition sinon de 50.

L'application devra être renouvelée toutes les 2 heures ou après chaque baignade même si la crème est résistante à l'eau.

Il est d'autant plus important de prendre en compte le fait que de nombreux médicaments utilisés dans la GPA sont photosensibilisants et augmentent la sensibilité de la peau aux rayons solaires.

De plus, on conseille au patient de ne pas s'exposer entre 12h et 16h ou lorsque l'indice UV est le plus élevé. L'ombre est la meilleure protection contre les UV mais lorsqu'elle n'est pas possible le patient doit utiliser un parasol ou une tente.

Une partie des UV peut cependant se réfléchir sur le sable, l'eau ou la neige et donc atteindre la peau même à l'ombre c'est pourquoi le pharmacien doit conseiller à son patient de toujours se protéger également en portant des vêtements de protection (couvrants, foncés et un chapeau à larges bords), des lunettes avec un marquage CE de catégorie 3 minimum et de la crème solaire.

Ces conseils s'appliquent également aux patients ayant une profession impliquant une exposition prolongée au soleil. (132)

E) Réalisation de bilans à l'officine

1) Bilan de prévention

Depuis 2024, les pharmaciens peuvent réaliser un bilan de prévention à leurs patients à quatre tranches d'âge clés de la vie : 18-25 ans, 45-50 ans, 60-65 et 70-75 ans.

Le bilan dure en général entre 30 et 45 min et vise tout d'abord à repérer les risques individuels du patient (Annexe 7).

En effet, dans un premier temps le pharmacien va échanger avec le patient sur des thèmes comme la vaccination, l'activité physique, la sédentarité, les habitudes

alimentaires et les addictions mais également aussi sur la santé mentale, sexuelle ou environnementale du patient.

Ceci permettra au pharmacien de repérer les facteurs de risque du patient.

En amont du rendez-vous le patient est invité à remplir un auto-questionnaire concernant ses habitudes de vie, ses facteurs de risques. On l'invite également à apporter ses informations concernant la vaccination, ses analyses biologiques et de dépistage.

Ensuite, il faudra prioriser des thématiques en fonction des facteurs de risque du patient et de ses envies. Cette décision doit se faire en concertation.

Il faudra adopter une posture bienveillante et partenariale afin de favoriser la confiance et les échanges pour pouvoir obtenir des modifications de comportements. Le pharmacien peut par exemple à l'issue de ce bilan proposer la vaccination si elle fait partie des recommandations.

A la fin du bilan, le pharmacien rédigera avec le patient un plan personnalisé de prévention en y précisant l'ensemble des objectifs priorités et les actions à mettre en place pour obtenir un changement de comportement et d'habitudes de vie. Le pharmacien peut orienter son patient vers d'autres professionnels santé, des associations ou encore des ressources en ligne.

Enfin, ce bilan sera placé dans le dossier médical partagé (DMP) pour pouvoir être transmis au médecin traitant.

Ce bilan est pris en charge à 100% par l'assurance maladie. (133)

2) Réalisation d'un bilan partagé de médication

Le pharmacien peut réaliser un bilan partagé de médication pour les patients de plus de 65 ans atteint d'une ou plusieurs pathologies chroniques et traité par au moins cinq molécules ou principes actifs prescrits pour au minimum six mois.

Cet entretien aura pour but d'évaluer l'observance et la tolérance du traitement, les interactions entre les traitements et de s'assurer que le patient respecte le bon usage des médicaments.

Il pourra également répondre aux questions des patients sur leurs traitements et leurs effets et ainsi améliorer l'adhésion du patient à son traitement.

On préconisera au patient de venir avec ses ordonnances, ses analyses biologiques et les médicaments qu'il prend avec ou sans ordonnance.

Le bilan se déroule en plusieurs étapes :

- Un entretien de recueil des traitements.

Il consiste à présenter au patient les objectifs de ce bilan et comment il va se dérouler.

De plus le pharmacien en profitera pour obtenir les informations sur le patient, ses habitudes de vie et son état physiologique ainsi que la liste des traitements qu'il a et ce qu'il en connaît.

- Une analyse des traitements du patient

Le pharmacien aura pour mission de vérifier les posologies et les contre-indications de chaque médicament du patient.

Ainsi, il pourra ensuite conseiller des changements de forme galénique et prévenir le médecin traitant s'il remarque un problème avec un traitement (mauvaise observance, effets indésirables, interactions médicamenteuses)

A la fin, le pharmacien remplit une fiche de transmission qu'il place dans le DMP et envoie au médecin traitant.

- Un entretien conseil

Cet entretien aura pour mission d'expliquer à notre patient l'analyse effectuée et de lui délivrer un plan de posologie avec les conseils à suivre pour chaque traitement.

- Des entretiens de suivi d'observance

Le pharmacien profitera de cet entretien pour faire le point sur les stratégies mises en place et l'évolution de l'adhésion et de l'observance du patient.

S'il y a une modification de traitement à réaliser une consultation médicale est obligatoire et de nouveaux entretiens seront ensuite à mettre en place, sinon le pharmacien réalisera 2 entretiens de suivi d'observance par an.

- Un bilan des entretiens réalisés. (134)

F) Inscrire le patient dans un programme d'éducation thérapeutique

1) But de l'ETP

L'ETP vise à améliorer la santé et la qualité de vie du patient et de ses proches. Elle permet au patient de devenir l'acteur principal de sa santé et de son parcours de soin.

Elle a pour but principal de soulager les symptômes du patient, l'aider à lire les résultats d'une autosurveillance, savoir adapter ses doses de médicament, réaliser certains gestes techniques et de soin, modifier son mode de vie, prévenir des complications qu'il peut éviter, éduquer son entourage à la gestion de sa maladie. De plus, l'ETP permet au patient d'acquérir des capacités d'adaptation afin de mieux se connaître soi-même et d'avoir confiance en soi, d'apprendre à gérer ses émotions, son stress. Mais également, d'apprendre à mieux communiquer, se fixer des buts et apprendre à prendre des décisions et résoudre un problème. (135)

2) Organisation de l'ETP

L'ETP se découpe en 4 étapes :

- En premier lieu : élaboration d'un diagnostic éducatif individualisé avec le patient pour pouvoir évaluer ses besoins.
- Puis : définition d'un programme personnalisé d'ETP qui définit les compétences d'autosoins, d'adaptation qui lui seront utiles.
- Ensuite, planification personnalisée et mise en œuvre des séances d'ETP.
- Enfin, réalisation de l'évaluation des acquis à l'issue de l'ETP. (136)

3) Thèmes de l'ETP

Chez un patient atteint de GPA, les thèmes à aborder lors de l'ETP seront :

- D'apprendre à définir la vascularite systémique. Le patient devra être en mesure de décrire les manifestations cliniques, comprendre le mécanisme de la maladie et reconnaître l'apparition de signes cliniques et biologiques.

- Les traitements à mettre en place : le patient doit comprendre l'utilité du traitement et savoir le prendre dans les meilleures conditions. Il doit être au point sur les effets indésirables potentiels et pouvoir les appréhender. Il doit aussi comprendre l'importance de l'observance et mettre en place des règles hygiéno-diététiques en rapport avec le traitement.
- La rechute potentielle de la maladie avec l'apprentissage des signes cliniques et biologiques à repérer, savoir reconnaître les facteurs qui peuvent la déclencher et pouvoir la prévenir.
- Les mesures hygiéno-diététiques à mettre en œuvre comme adapter son régime sous corticothérapie et avoir une alimentation équilibrée. De plus, il doit être vigilant face au risque infectieux et à jour dans ses vaccinations.
- Comment vivre avec cette pathologie. Le patient doit pouvoir donner son ressenti sur sa maladie, savoir qu'il est normal d'être fatigué et quoi faire pour limiter cela. De plus, il doit apprendre à adopter des mesures pour améliorer son bien-être, son estime de soi et faire face aux difficultés rencontrées au quotidien.

En plus des patients atteints de GPA, il existe aussi des ETP dédiés aux aidants afin de pouvoir soutenir leurs proches dans la maladie. Le but de ces ETP est de prévenir, orienter et repérer les besoins et les difficultés de ces accompagnements. (137)

4) Professionnels de santé impliqués

L'ETP peut être réalisée par les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients atteints d'une maladie chronique dont les pharmaciens.

Celle-ci fait désormais partie des missions confiées aux pharmaciens d'officine inscrites dans le code de la santé publique.

L'ETP est réalisée par une équipe pluridisciplinaire formée pour cela.

Tout programme d'ETP doit être déclaré auprès de l'ARS du territoire et doit être conforme au cahier des charges national. (138)

Le pharmacien a aussi pour mission d'expliquer au patient les buts et bénéfices de l'ETP et le déroulement du programme.

Il peut l'informer sur l'accès et la localisation des séances.

Enfin, le pharmacien pourra remettre un document comportant l'ensemble des informations et orienter vers d'autres professionnels de santé si besoin. (139)

5) Exemples de lieux proposant l'ETP

Au niveau national, pouvant intéresser un patient atteint de GPA, il existe notamment un programme d'ETP sur les maladies auto-immunes à Bordeaux, un autre dédié aux vascularites à Brest et à Clermont-Ferrand. (140)

III. Conseils afin d'améliorer sa santé mentale

A) *L'aide des associations de patients*

Il est important que l'ensemble des professionnels de santé et donc le pharmacien connaissent l'existence des associations de patients.

Celles-ci vont permettre d'améliorer la prise en charge de la maladie, avec une meilleure interaction entre les patients, le personnel médical, les institutions médicales et administratives.

L'association de patients a pour but d'éviter l'isolement des patients en les regroupant et en leur permettant de discuter, de partager leurs expériences et leurs informations ou conseils. Elle organise aussi de nombreux événements permettant d'améliorer la recherche médicale.

Outre le patient, elle permet aussi de diffuser de nombreux documents qui peuvent aider l'ensemble des professionnels de santé à améliorer la prise en charge de leur patient.

En France, depuis 2006, il existe une association pour les patients atteints de la GPA nommée France Vascularites. Elle regroupe de nombreux patients atteints de GPA mais également des patients atteints de vascularite, leurs proches et des aidants.

Il existe une permanence téléphonique au 09 87 67 02 38 et une possibilité de les joindre par mail à l'adresse : association.vascularites@gmail.com

L'association se situe au 7 rue de l'église à Blaisy-bas (21540)

L'association organise des réunions d'informations, des rencontres entre les patients. Elle met également en place des stages dans des laboratoires pour permettre au patient de mieux comprendre les mécanismes biologiques impliqués dans sa pathologie et pouvoir lire ses résultats biologiques.

Elle aide à mettre en place l'éducation thérapeutique sur le territoire.

De plus, elle met en place des jeux d'éducation du patient en ligne, des vidéos, des films d'animations sur les mécanismes des vascularites, des brochures d'informations et de recommandations sur la pathologie (Annexe 8).

Il est important en tant que pharmacien de communiquer l'ensemble des informations concernant cette association au patient afin qu'il puisse en bénéficier et en tirer profit.

Il existe d'autres associations plus globales comme Alliance Maladies Rares, Maladies Rares info Services, Santé Info Droits qui peuvent également aider les patients atteints de GPA. (137)

B) Conseiller le patient anxieux à l'officine

L'anxiété va se caractériser notamment par des symptômes psychiques comme de l'irritabilité, de la peur, des troubles de la mémoire ou de la concentration et des manifestations somatiques se caractérisant par des douleurs musculaires, des palpitations, des symptômes digestifs et des céphalées ou vertiges.

D'après une étude dirigée par des chercheurs de la Johns Hopkins Medecine, 40% des adultes souffrant de douleurs chroniques souffriraient également de dépression et d'anxiété cliniquement significatives. (141)

Ainsi, cela représente un grand nombre de patients souffrant de GPA.

L'anxiété peut être prise en charge dans un premier temps à l'officine grâce à différentes méthodes.

1) Avec la phytothérapie

Intéressons-nous dans un premier temps à la prise en charge du patient anxieux par la phytothérapie.

Tout d'abord, il conviendra de choisir la forme galénique la plus adaptée au patient. Les gélules en général contiennent plutôt de la poudre de plante, celle-ci est moins concentrée en principes actifs que l'extrait sec mais délivrent l'action totum de la plante.

Sinon, on trouve les extraits de plantes fraîches qui sont plus concentrés en principes actifs mais plus coûteux.

Enfin, on peut conseiller les mélanges de plantes sèches pour infusion qui sont concentrés en principes actifs et dont l'infusion augmente l'extraction.

a) Plantes anxiolytiques

Parmi les plantes vendues en officine, on peut sélectionner la passiflore (*Passiflora incarnata* L.).

Celle-ci comporte des parties aériennes fleuries qui sont composées d'alcaloïdes, de flavonoïdes, d'une pyrone, d'acides phénols, de coumarines et de phytostérols.

Grâce à la synergie de ses composants, on va retrouver une action sédative, anxiolytique et antispasmodique.

La chrysine va agir sur les systèmes gabaergiques et opioïdes et le maltol va être responsable de l'effet antidépresseur et antispasmodique.

Ainsi, la passiflore peut être conseillée à l'officine pour faire face à l'anxiété à une posologie d'une gélule dosée à 300mg d'extrait sec trois fois par jour.

Ensuite, on peut citer la mélisse (*Melissa officinalis* L.).

Celle-ci est composée d'huiles essentielles à aldéhydes et en acide rosmarinique, chlorogénique et caféique. Elle comporte également des triterpènes, des mucilages et des flavonoïdes.

On peut utiliser en infusion sa feuille séchée ainsi que sa tige feuillée. Sinon, on peut aussi utiliser l'extrait de plante fraîche qui a une action sédative et antispasmodique.

Le pharmacien conseillera donc cette plante à un patient souffrant d'anxiété et/ou de syndrome dépressif à une posologie d'une cuillère à café deux fois par jour d'extrait de plante fraîche dans un petit verre d'eau. (142)

b) Plantes inductrices du sommeil, antidépressives et adaptogènes

Premièrement, citons la valériane (*Valeriana officininalis* L.). On utilise essentiellement sa racine qui est composée de sesquiterpènes, de cétones, d'alcools, d'aldéhydes, d'iridoïdes, de flavonoïdes et une huile essentielle riche en monoterpénols, sesquiterpènes et esters.

Cette plante va avoir une action en se liant aux récepteurs aux benzodiazépines. L'acide valérénique se présente comme un ligand aux récepteurs à l'acide γ-aminobutyriques (GABA) et permettrait une inhibition de la GABA-transaminase.

Le pharmacien conseille donc une gélule d'extrait sec de valériane dosée à 100mg pour une action anxiolytique et antidépressive et 400mg pour une action plutôt hypnotique.

Cette plante est intéressante à conseiller à l'officine pour des patients en situation de stress persistant avec difficulté d'endormissement.

Ensuite, on retrouve le ginseng (*Panax ginseng*).

L'utilisation repose sur les pouvoirs de sa racine qui se compose d'hétérosides triterpéniques, de polysaccharides d'immunostimulants, de vitamines B, de vitamines C, d'acides aminés essentiels et d'une huile essentielle.

Il est connu pour augmenter les performances psychiques et la résistance de l'organisme face au stress.

Il va agir sur le GABA et donc être immunostimulant et améliorer la mémorisation.

On conseillera au patient l'utilisation de deux gélules de poudre de plante dosées à 400mg lors du petit déjeuner.

Cependant, il faudra être vigilant chez les patients hypertendus car le ginseng est hypertensif et éviter de l'utiliser chez les patients sous anticoagulants ou qui doivent subir une intervention chirurgicale.

On ne conseillera pas le millepertuis chez notre patient atteint de GPA à cause de ses interactions notamment avec les médicaments à marge thérapeutique étroite, cela étant lié à une induction enzymatique du cytochrome P450.

Il conviendra bien évidemment, en tant que pharmacien de vérifier que le patient ne présente aucune contre-indication à l'utilisation d'une de ces plantes. (143)

2) Avec l'homéopathie

En ce qui concerne la prise d'homéopathie il conviendra de conseiller le patient en fonction de la cause, de ses sensations, des conséquences de l'angoisse et selon les modalités.

Le pharmacien conseillera de prendre lors de la crise et toutes les heures par la suite 3 granules de l'une des souches décrites ci-dessous.

a) Selon la cause de l'anxiété

Si on décide de s'intéresser à la cause de l'anxiété, on peut conseiller :

- *Argentum nitricum* 9 CH pour une anxiété d'anticipation.
- *Aconitum napellus* 9 CH pour la peur de mourir ou une anxiété lors d'un épisode de fièvre.
- *Ignatia amara* 9 CH si l'angoisse fait suite à une contrariété.

b) Selon les modalités

- *Arsenicum album* 9 CH : si l'angoisse est augmentée dans les moments de solitude et/ou durant la nuit.
- *Stramonium* 15 CH : si présence de cauchemars.
- *Phosphorus* 9 CH : si l'angoisse est plus importante à l'approche de la nuit ou si elle s'améliore lorsqu'il y'a une compagnie.
- *Anacardium orientale* 9 CH : si l'angoisse est améliorée en mangeant.

c) Selon les sensations

- *Aconitum napellus* 9 CH : s'il y'a une sensation de mort imminente.
- *Aurum metallicum* 9 CH : si on retrouve une sensation d'auto-accusation.
- *Ignatia* 9 CH : lors d'une sensation de poids sur la poitrine.

- *Kalium carbonicum* 9 CH : lors d'une sensation d'angoisse ressentie sur l'estomac.

d) Selon les conséquences de l'angoisse

- *Aconitum napellus* 9 CH : lors de palpitations.
- *Agaricus* 9 CH : si le patient a des tics.
- *Gelsenium* 9 CH : si le patient a des tremblements.
- *Stramonium* 9 CH si le patient bégaye.
- *Veratrum album* 9 CH si le patient a des sueurs froides.

Il existe également des complexes avec plusieurs souches homéopathiques que l'on peut conseiller à l'officine.

Ainsi, on retrouve le *sédatif PC* où l'on conseillera 2 comprimés ou 5 granules 3 fois par jour, le *complexe Lehning L72* où la posologie est de 30 gouttes 3 fois par jour chez l'adulte, *Zénalia* avec un comprimé à prendre matin et soir en cure de 15 jours mais également *Biomag* qui est une association de magnésium à action synergique avec une posologie fixée à 2 comprimés 3 fois par jour chez l'adulte.

3) Avec l'aromathérapie

Les huiles essentielles peuvent avoir un effet relaxant. Cependant, il faut toujours prendre en compte leur contre-indication chez les personnes asthmatiques, épileptiques, chez les femmes enceintes et les enfants de moins de 8 ans.

Les huiles essentielles peuvent être utilisées sous différentes formes :

a) En inhalation

On pourra utiliser en inhalation :

- 1 goutte de *petit grain bigaradier* déposée sur la face interne du poignet 2 à 3 fois par jour
- 1 goutte de *marjolaine*, *d'ylang ylang* ou de *lavandula vera* déposée sur un mouchoir lors d'une crise de nerfs.

- Un mélange de 10 gouttes d'huiles essentielles de *petit grain bigarardier*, d'*ylang ylang*, de *Lavandula*, d'essence d'*orange douce* disposés dans un diffuseur d'huiles essentielles tous les matins et soirs pendant 30 minutes dans la pièce à vivre.
- Une goutte de *Laurus nobilis* déposée sur le poignet pour faire face à une situation jugée difficile.

b) Dans le bain

On peut mélanger dans l'eau du bain 10 gouttes d'HE de *Lavandula* dans une cuillère à soupe de base pour bain.

c) En massage

Pour cela, il faudra avoir recours à 2 gouttes d'HE que l'on place sur le plexus solaire ou sur la face interne des poignets trois fois par jour.

On peut utiliser :

- La *Lavandula vera* si le patient anxieux est mélancolique ou si la somatisation est digestive ou cardiaque.
- Le *petit grain bigaradier* si l'on note la présence de spasmes musculaires, de fatigue mentale ou encore de palpitations.
- *L'ylang yang* si le patient est agité et qu'il a des palpitations. Cela étant possible grâce aux propriétés hypotensives de cette plante.
- Un mélange composé d'une goutte de *Lavandula vera*, d'une goutte d'*ylang ylang*, d'une goutte de *verveine citronnée* et d'une goutte de *ravensare aromatique*.
- Un mélange de 2 gouttes de *Néroli* avec du basilic ou de *camomille romaine* avec 10 gouttes d'huile d'amande douce avec lequel on pourra masser les épaules, le dos et le plexus solaire.

e) Par voie orale

On pourra lors d'une période de fatigue émotionnelle ou de difficultés de concentration toujours liées à l'anxiété consommer par voie orale une goutte de *Mentha piperita* déposée sur un morceau de sucre 3 fois par jour.

4) Avec la nutrithérapie

Nous avons observé qu'il existait notamment des carences en magnésium et en vitamines B chez les personnes souffrants d'anxiété ou d'irritabilité.

En effet, le magnésium va avoir une action dans l'activité neuromusculaire en la régulant. Il est également connu pour être myorelaxant et modérateur de la sécrétion d'adrénaline. Il va grâce à cela éviter l'épuisement du patient.

Il conviendra ainsi pour le pharmacien de conseiller à notre patient des compléments alimentaires à base de Magnésium et de vitamines du groupe B.

5) Conseils hygiéno-diététiques

Il est toujours très important de commencer par mettre en place les règles hygiéno-diététiques avant d'utiliser une thérapeutique, et de continuer à les associer aux méthodes décrites précédemment.

Le pharmacien se doit de rappeler au patient l'importance d'avoir une alimentation saine, variée et équilibrée. Dans le cas d'un patient anxieux il est utile qu'elle soit riche en vitamines du groupe B que l'on retrouve dans les céréales complètes, les légumineuses et en anti-oxydants présents dans les fruits, légumes, chocolat noir et dans le thé vert.

Ensuite, il est important de consommer des eaux minérales riches en magnésium comme de l'Hépar.

On conseille au patient d'éviter les excitants comme le tabac, l'alcool ou le café.

De plus, la pratique d'une activité physique adaptée est très importante tout comme un sommeil quantitatif et qualitatif.

Enfin, il faut que le patient apprenne à se détendre par des méthodes de respiration, de relaxation. Il peut par exemple pratiquer du yoga.

Il est important pour lui de s'approprier des moments pour soi. (144)

6) Outils à disposition du pharmacien

A l'officine, il existe différents outils qui peuvent aider à accompagner un patient anxieux ou souffrant de dépression.

Tout d'abord, présentés précédemment, les bilans de prévention proposent deux questionnaires qui permettent de détecter des troubles anxieux ou dépressifs.

Ensuite, il existe le Patient Health Questionnaire qui grâce à deux questions permet d'évaluer les réponses sur le peu d'intérêt ou de plaisir à faire des choses et le sentiment de tristesse, de dépression ou désespérance. (145)

Il existe quatre niveaux de réponses possibles qui vont pouvoir aboutir à un score par rapport à un état de dépression caractérisé.

De plus, il existe le GAD-2 qui est un questionnaire permettant de détecter un trouble anxieux généralisé grâce à deux items portant sur le sentiment de nervosité, d'anxiété ou de stress et d'incapacité à cesser de s'inquiéter. (146)

Il existe également un DU de psychopharmacologie qui aide les pharmaciens à se former sur la prise en charge des patients en santé mentale. (147)

Dans un premier temps, une prise en charge adaptée du patient anxieux avec l'ensemble des solutions présentées ci-dessus par le pharmacien permettra de soulager le malaise dont il souffre et évitera également une prescription potentiellement injustifiée en première intention de médicaments psychotropes connus pour avoir de nombreux effets indésirables et provoquant une dépendance.

Notons toutefois que si l'ensemble de ces solutions proposé par le pharmacien n'est pas suffisant pour prendre en charge l'anxiété du patient, il conviendra de l'adresser vers son médecin pour l'aider à faire face à ces difficultés. (148)

PARTIE IV : OBSERVATION D'UN CAS CLINIQUE AU CHU

DE LILLE

I. Présentation du cas clinique

Il s'agit d'un patient âgé de 13 ans (Monsieur X) mesurant 165 cm et pesant 44 kg (IMC de 16,2 mm² ce qui correspond à la maigreur).

Ce patient présente certains antécédents familiaux.

En 2022, sa mère décède à la suite de l'évolution de ses pathologies chroniques : décompensation de son diabète de type 2 ainsi que de sa bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Monsieur X ne présente pas d'antécédents médicaux personnels et n'a donc en conséquence aucun traitement. Il n'a aucune allergie connue.

Avant le début de son parcours hospitalier, le patient consulte à plusieurs reprises son médecin traitant à la suite de l'apparition de plusieurs symptômes inquiétants.

En effet, le patient présente une altération de son état général avec une perte de poids non quantifiable, une pâleur cutanée, une asthénie, une toux chronique avec cependant une croissance staturale conservée.

Ci-dessous son bilan biologique réalisé en ville avant son hospitalisation (Tableau 8) :

	Valeurs biologiques du patient	Valeurs biologiques de références	Interprétation
Numération Formule Sanguine (NFS)			
Hb	111 g/L	130-170 g/L	Anémie
VGM	80,5 fL	80-100 fL	N
Formule Leucocytaire (en G/L)			
Leucocyte	10,4	4-10	Légère hyperleucocytose
PNN	7	2-7,5	N
Lymphocyte	2	1-4	N

Bilan d'hémostase			
Plaquettes	590 G/L	150 – 450 G/L	Thrombocytose
Vitesse de sédimentation	96 mm	2-5 mm	Atteinte inflammatoire
Ionogramme			
Natrémie	137 mmol/L	135 – 145 mmol/L	N
Kaliémie	4,3 mmol/L	3,5 – 4,5 mmol/L	N
Calcémie	99 mg/L	88 – 104 mg/L	N
Bilan néphrologique			
Créatinine	5 mg/L	4,5 à 8,1 mg/L	N
Enzymologie			
γ-GT	28 UI/L	< 171 UI/L	N
ASAT	23 UI/L	< 35 UI/L	N
ALAT	12 UI/L	<45 UI/L	N
PAL	110 UI/L	100 – 200 UI/L	N
Bilan martial			

Ferritine	500 ng/mL	7-140 ng/mL	↑
Fer sérique	17 µg/dL	70 à 175 µg/dL	↓
Protéines plasmatiques			
Ig A	3,1 g/L	0,80 - 3,60 g/L	N
Ig M	1,5 g/L	0,5 - 2,3 g/L	N
Ig G	22,7 g/L	7 - 15 g/L	Infection tardive
Protéinogramme			
CRP	100 mg/L	<6 mg/L	↑

Tableau 8 : Bilan biologique de notre cas clinique

Le médecin traitant lui demande de réaliser également une tomодensitométrie (TDM) du thorax qui révèle de multiples cavités parenchymateuses pulmonaires à parois épaisses et irrégulières au sein de plages de condensation intéressants tout le parenchyme pulmonaire avec une discrète prédominance apicale droite.

On constate également une formation ganglionnaire à 12mm du petit axe au niveau hilaire droit avec formation ganglionnaire infra-centimétrique et centimétrique hilaire bilatérale.

Ainsi, le patient est envoyé par son généraliste aux urgences.

II. Approche aux urgences de Valenciennes

Le patient arrive aux urgences de l'hôpital après une installation progressive et une aggravation sur les 3 derniers mois des symptômes décrits précédemment.

Les urgences notent également que le patient présente une dyspnée d'effort dès la montée de 2 escaliers ainsi que des sueurs nocturnes non quotidiennes évoluant depuis 1 mois.

En revanche, le patient ne présente pas d'hémoptysie ni de symptôme urologique.

D'abord, à la suite des symptômes et à la radiographie du thorax, les urgences ont voulu éliminer une possible tuberculose au vu de son atteinte des voies respiratoires supérieures.

Ils ont donc réalisé une analyse bactériologique de la tuberculose mais avec une impossibilité de réalisation de crachats.

De ce fait, au vu des résultats de la TDM et du bilan sanguin, les urgences effectuent une recherche d'ANCA de spécificité PR3 qui revient à 77 UI/mL soit positif.

Après le retour positif de la recherche d'ANCA PR3, les urgences de Valenciennes suspectent alors une GPA.

Au vu de la rareté de la maladie chez un enfant, le Centre Hospitalier de Valenciennes adresse le patient au CHU de Lille.

III. Transfert au CHU de Lille

A son entrée, il présente les symptômes suivants :

- Toux sèche, absence de dyspnée au repos, pas d'oppression thoracique ni de déformation.
- Un murmure vésiculaire bilatéral et symétrique qui diminue dans son ensemble.
- Pas d'encombrement nasal,
- Les tympans sont sains,
- L'examen cutané est normal,
- Pas de douleur abdominale ni de céphalée.
- Absence d'anomalie des paires crâniennes avec un examen des pupilles normal.

Malgré le diagnostic du CHU de Valenciennes, le service de Jeanne de Flandres a décidé de repartir de zéro afin d'être certain de la pathologie du patient.

A) *Réalisation de différents bilans*

Dans un premier temps, un bilan urinaire est réalisé.

Voici ci-dessous les résultats du bilan urinaire de ce patient (Tableau 9).

	Valeur biologique du patient	Valeur biologique de référence	Interprétation
Créatinine urinaire	10,88 mmol/L	4,4 à 14 mmol/L	N
Glucose	0,11 g/L	<1,80 g/L	N
Urée	19,2 g/L	0,18-0,45 g/L	Hyperurémie
Sodium	71 mmol/L	50-300 mmol/24h	N
Potassium	56,7 mmol/L	25-130 mmol/24h	N
Chlore	64 mmol/L	50-220 mmol/24h	N
Calcium	106,7 mg/L	100-250 mg/24h	N
Protéinurie	0,18 g/L	<0,15 g/L	↑

Tableau 9 : Bilan urinaire de notre cas clinique

Ce bilan nous permet de constater une hyperurémie ainsi qu'une protéinurie. L'augmentation de l'urée peut signifier une anomalie de la fonction rénale, cependant le dosage de la créatinine est normal, ce qui est rassurant. Il faudra continuer à surveiller cette fonction rénale.

Ensuite, le service décide de réaliser une cryoglobulinémie afin de vérifier la présence anormale de protéines dans le sang. Celle-ci s'avère être négative. Ceci permet d'éliminer en partie l'hypothèse du myélome multiple où l'on retrouve une cryoglobulinémie de type I et l'infection par le virus de l'hépatite C où l'on retrouve plutôt les cryoglobulinémies mixtes de type II et III.

De plus, le patient présentant une fièvre prolongée, une hémoculture a également été faite afin d'écarter une potentielle infection bactérienne sanguine. Elle s'est également révélée négative.

A été refait également un bilan immunologique pour doser certaines protéines comme CH50, C3c, C4 dont les dosages se sont avérés normaux. Ceci permettant d'éliminer certaines maladies auto-immunes.

Le service décide ensuite de réaliser un bilan hématologique qui révèle un syndrome inflammatoire chronique (Tableau 10) :

	Valeurs biologiques du patient	Valeurs biologiques de référence	Interprétation
Hémoglobine	100 g/l	130-170 g/L	Anémie
Hématocrite	30,1%	32-45%	Anémie
VGM	75,6 fL	80-100 fL	Anémie microcytaire
Plaquettes	571 G/L	150-450 G/L	Thrombocytose
Monocytes	0,9 G/L	0,2-1 G/L	N

Tableau 10 : Bilan hématologique de notre cas clinique.

Un bilan biochimique de routine a également été effectué. Il a été relevé uniquement un taux de CRP à 107 mg/L, soit un taux élevé témoignant d'une inflammation.

Ensuite, il a été réalisé un bilan biochimique des protéines où ils ont dosé la cystatine C qui n'a révélé aucune anomalie. Ceci permet ainsi d'éliminer une insuffisance rénale.

Afin d'éliminer d'autres pathologies et notamment la sarcoïdose pulmonaire qui engendre également des granulomes au niveau des poumons, les médecins ont réalisé un dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine qui est revenu normal permettant donc d'éliminer cette pathologie.

Un bilan sérologique a également été fait afin d'écarter toute infection virale possible. Ci-dessous les résultats de ce bilan (Tableau 11) :

	Dosage	Résultat	Conclusion
Recherche Hépatite B	Ac HBc, HBs, anti HBs	Négatif	Absence de contact avec l'hépatite B
Recherche Hépatite C	Ac Anti HCV	Négatif	Absence de contamination par l'hépatite C
Recherche VIH	Ac anti-VIH 1 et anti VIH 2	Négatif	Absence de séroconversion

Tableau 11 : Bilan sérologique de notre cas clinique.

Le service décide de réaliser un diagnostic différentiel.

Au vu de l'atteinte pulmonaire, les médecins soupçonnent d'abord la maladie des anticorps anti-membranes basales glomérulaires.

Pour diagnostiquer cette maladie, on peut détecter la présence d'anticorps anti-MBG par immunofluorescence indirecte ou par ELISA. Cela s'est révélé négatif dans notre cas ($<0,2$).

Ensuite, le service a également voulu écarter une possible polyarthrite rhumatoïde.

Pour cela, ils réalisent un test immuno-enzymatique permettant de détecter les CCP (Peptides Cycliques Citrullinés).

Ils ont obtenu un taux d'anticorps anti-CCP $< 0,5$ U/mL. Le test est donc revenu négatif. De plus, ils ont recherché la présence de facteurs rhumatoïdes. Ils ont obtenu un taux égal à 194 UI/mL, c'est-à-dire un taux normal.

En combinant ces 2 tests on peut conclure que le patient n'est pas atteint de polyarthrite rhumatoïde.

Afin de pouvoir écarter un lupus erythémateux disséminé, ils réalisent un examen par immunofluorescence indirecte sur lignée HEP2. Les auto-anticorps anti-ADN natifs constituent un marqueur sérologique quasi-spécifique de cette pathologie. Cela s'est également avéré négatif.

Enfin, le service réalise une recherche des anticorps associées aux vascularites et glomérulonéphrite c'est-à-dire une recherche des anticorps anti-cytoplasme des PNN, avec notamment :

- La recherche d'anticorps anti-MPO : taux < 0,2 IA soit un résultat négatif.
- Recherche également des ANCA de spécificité PR3 : PR3-ANCA à 326,3 IA.

Cela est donc positif.

Ceci leur permet de confirmer le diagnostic de maladie de Wegener.

Il a également été réalisé une immunofluorescence sur polynucléaires neutrophiles fixés à l'éthanol qui s'est révélé être positif.

La maladie de Wegener étant identifiée, les médecins ont réalisé une échographie abdominale puisque cette pathologie entraîne potentiellement une atteinte rénale et digestive.

Le service réalise ainsi une échographie qui montre que le foie présente des contours réguliers et une taille limite haute (avec une flèche hépatique correspondant à sa hauteur de 15cm).

Il n'y a pas d'anomalie de la vascularisation hépatique ni de dilatation de la voie extra-hépatique.

Ils constatent une intégrité du pancréas et une rate de taille limite supérieure ainsi qu'un rein de morphologie normale.

On peut donc conclure à un examen normal.

De plus, pour rappel cette pathologie entraîne aussi une atteinte ORL et respiratoire donc un bilan complet est également réalisé.

Celui-ci a montré que le patient ne présente aucune dyspnée au repos, ce qui n'est pas le cas quand il est en activité (essoufflement au bout de 2 escaliers).

A également été réalisé un examen ORL qui indique une lésion croûteuse du cornet inférieur droit ainsi qu'une rhinite non croûteuse. À la suite de cet examen, a été demandé un scanner pour surveiller ces symptômes ainsi qu'une biopsie.

Grâce à ces examens complémentaires, ils ont pu conclure que le patient présente une maladie de Wegener sous sa forme localisée au niveau respiratoire avec une atteinte ORL et pulmonaire uniquement.

B) Mise en place du traitement

Pour rappel, le traitement de la GPA fait appel à un traitement initial d'induction dont l'objectif est la mise en rémission du patient généralement obtenue dans les 3 à 6 mois. Puis, peut-être mis en place le traitement d'entretien afin de maintenir la rémission du patient.

Chez notre patient, le choix des soignants s'est porté sur l'association du Rituximab à des corticoïdes.

Ainsi, avant cette instauration de biothérapie, il était nécessaire de réaliser un bilan pré-biothérapie afin de s'assurer du bon déroulement du traitement ainsi que pour pouvoir limiter leur risque infectieux.

L'équipe médicale a donc réalisé un bilan pré rituximab.

- Tout d'abord, cela comprend une virologie/sérologie avec recherche de :
 - Cytomégalo virus (dosage des IgG et des IgM) : négatif soit une absence de contamination.
 - l'Epstein Bar Virus (dosage des IgG, IgM, les anti VCA, les IgG anti EBNA dans le sérum) : négatif. Le patient n'est donc pas porteur.
 - Tétanos : taux d'IgG faible : 0,116 UI/ml. Ceci permet de conclure à une protection immunitaire incertaine.
 - Tuberculose (Test T-Spot -TB) : négatif. On recherche cela car le rituximab peut réactiver une tuberculose sous-jacente.
 - Anti-streptococcus pneumoniae : 59 mg/L (10-190).

Le patient est donc protégé face à cette bactérie, il n'aura pas besoin d'une nouvelle vaccination.

- Ensuite réalisation d'une exploration hormonale du métabolisme phosphocalcique : taux à 17 ng/ml.

Il est donc conclu un déficit en vitamine D.

Ainsi, pour pallier cela, il a été décidé de mettre en place la prise d'Alvityl en complément.

- Puis, a été fait un immunophénotypage lymphocytaire pour la mise en place du traitement.

Résultat des CD19+ à 213/mm³.

Il était nécessaire d'avoir une valeur de référence de CD19+ avant le traitement puisque le but du rituximab est d'atteindre un taux de CD19+ nul.

Dans le but de poursuivre le bilan pré-biothérapie et de vérifier qu'il n'y ait pas d'atteinte d'autres organes, le service réalise une échocardiographie cardiaque trans-thoracique qui s'avère être normale.

Ils ont en effet voulu rechercher s'il n'y avait pas d'hypertension pulmonaire ou d'insuffisance pulmonaire ainsi que d'insuffisance tricuspide.

Afin de pouvoir réaliser la première injection de Rituximab, des bilans hématologique et biochimique ont été réalisés. Ils s'avèrent tous les deux normaux sauf pour les plaquettes où l'on note une thrombocytose.

Le patient va donc recevoir comme traitement :

- De la Prednisone à une posologie de 40 mg par jour, c'est-à-dire une posologie de 1mg/kg/jour pendant 3 semaines.
Puis on aura une diminution progressive du dosage pour atteindre 0,3mg/kg/j à 4 mois.
- Du Rituximab à 375mg/m² à raison d'une fois par semaine pendant 1 mois. Ensuite il y aura un espacement des injections en faisant un immunophénotypage pour contrôler les LB. Ce traitement sera administré directement à l'hôpital afin de réaliser la surveillance.
- De l'Alvityl : 4 gouttes par jour afin de contrer la diminution probable de vitamine D induite par les corticoïdes.
- Du Bactrim (sulfaméthoxazole/triméthoprim) en préventif à raison de 400 mg par jour. En effet, la prise au long cours des corticoïdes ainsi que du rituximab peut conduire à un risque accru d'infections.

Il lui est conseillé de mettre en place une néphroprotection afin de limiter les effets néfastes liés à la prise au long cours des corticoïdes. Ainsi, il recevra l'aide d'une diététicienne lui conseillant de limiter sa consommation de sel, de sucre et de viande. Sa première injection de Rituximab est réalisée à l'hôpital puisqu'elle doit être réalisée sous surveillance médicale étroite) notamment à cause de ses potentiels effets indésirables graves.

Il est donc réalisé un contrôle journalier :

- Contrôle de la TA 109/67,
- FR 20/min,
- FC 97 bpm,
- SPO2 100 %,
- ACP normal,
- Examen ORL normal,
- Aucune lésion cutanée,
- Pas d'HSMG.

L'examen est donc normal.

Une semaine après sa première injection, on constate une reprise de l'appétit à domicile, un meilleur état général ainsi qu'une amélioration de la dyspnée à l'effort.

Il est réalisé également une échographie trans-thoracique de contrôle ainsi qu'une tomodensitométrie du massif facial qui s'avèrent normales.

Le patient pourra également rencontrer une psychologue afin de faire le point sur la découverte de sa pathologie ainsi que sur les difficultés qu'il rencontre face à cette nouvelle.

Le patient restera hospitalisé 2 jours afin de surveiller sa réaction au traitement.

Lors de la troisième injection de Rituximab, un examen clinique de routine est réalisé :

- Poids de 46 Kg (prise de 2kg),
- Tension à 109/65 mmHg,
- Fréquence cardiaque à 112 bpm,
- Fréquence respiratoire à 24/min et une saturation en oxygène à 98% en air ambiant.

L'examen est ainsi normal.

Réalisation également d'une exploration fonctionnelle respiratoire où est conclue une diminution de la capacité vitale forcée.

Les médecins réalisent un nouveau dosage des CD19 afin de vérifier l'efficacité du rituximab sur les CD19. On a obtenu un taux = 0, ce qui permet de confirmer l'efficacité du Rituximab.

Ensuite réalisation d'un bilan d'hémostase : dosage du fibrinogène avec un taux augmenté à 5,8 g/L au lieu de 2 à 4 g/L.

De plus, est effectué un bilan hématologique cellulaire général où l'on note uniquement une hyperleucocytose à 16,6 g/l (normes entre 4,5 et 10 g/L) et une augmentation des PNN avec un taux de 14,3g/L (normes : 1,5 à 8 g/L). Ceci permet de constater la poursuite de l'inflammation.

Ils ont aussi voulu ré-évaluer la fonction rénale avec le dosage de la cystatine C où ils ont obtenu un taux normal.

La fonction rénale n'est donc toujours pas altérée.

Enfin sur le bilan biochimique d'urgence on retrouve :

- Une diminution de l'albumine (34 g/L < 38 g/L),
- Une augmentation de la TGP (68 > 50 UI/L),
- Une augmentation de la GGT (70>45 U/L),
- Et une augmentation et de la CRP (34>6 mg/L).

Ceci montre une inflammation avec une atteinte probable du foie ou une malnutrition.

Un mois plus tard, on réalise un nouveau dosage des ANCA PR3 après les 3 injections de Rituximab. Le taux obtenu est cette fois de 34,8 IA. On peut remarquer que le taux a nettement diminué depuis le diagnostic de la pathologie, initialement de 326,3 IA. Le traitement mis en place est donc efficace sur cela.

La prochaine cure de Rituximab aura donc lieu lorsque le taux de CD19 et/ou d'ANCA PR3 auront de nouveau augmenté. Le patient est placé sous surveillance jusqu'à sa prochaine cure.

CONCLUSION

Pour conclure, la granulomatose avec polyangéïte touche en général les adultes caucasiens ayant une moyenne d'âge de 55 ans. Elle touche en particulier les vaisseaux de petits calibres et entraîne donc de nombreux symptômes.

Cette pathologie sera responsable en grande majorité de manifestations ORL, pulmonaires, rénales et cardiovasculaires.

Ainsi, pour faire face à cette pathologie il sera nécessaire de mettre en place un traitement pharmacologique le plus rapidement possible afin de limiter la perte de chance du patient.

Comme nous avons pu le décrire précédemment, le traitement consiste en général à associer, dans un premier temps, une corticothérapie avec un traitement d'induction afin d'obtenir la rémission du patient. Puis, lorsque la rémission est atteinte, un traitement d'entretien sera mis en place afin de limiter au maximum le risque de rechute. On pourra également y associer une antibiothérapie en prophylaxie.

Le pharmacien présente un rôle crucial dans la prise en charge du patient atteint de GPA.

En effet, cette pathologie entraîne la prise de traitements lourds aux effets indésirables et contre-indications nombreuses. Ainsi, le pharmacien doit éduquer le patient et l'aider à faire face aux symptômes liés à sa maladie mais aussi aux effets indésirables des traitements.

Il a pour rôle de le conseiller dans sa vie quotidienne notamment pour son alimentation, la vaccination, la mise en place d'une activité physique adaptée et l'utilisation de traitements annexes.

Le pharmacien est un acteur du quotidien qui doit savoir répondre aux interrogations du patient et l'aider grâce aux différents bilans désormais réalisables à l'officine à faire face à ses difficultés et incompréhensions.

La compréhension du patient vis-à-vis de sa pathologie et de ses traitements est très importante afin d'obtenir son adhésion et une observance maximale permettant de maintenir une rémission.

Le pharmacien a également pour mission de surveiller les situations à risque et de le conseiller face à l'anxiété qu'il peut ressentir.

Nous pouvons supposer que la mise en place d'une plateforme sécurisée de messagerie rapide avec tous les professionnels de santé intervenant dans le parcours de soin du patient pourrait également améliorer la prise en charge de ce type de pathologie chronique.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Le score BVAS-WG

Participant ID

Mark only if abnormality is ascribable to the presence of active Wegener's Granulomatosis. Mark "Persistent" or "New/Worse" depending upon if the abnormality is persistent disease activity since the last assessment and not worse within the previous 28 days or if the abnormality is newly present or worse within the previous 28 days correspondingly. If no items are present in any section, tick "none". Major items are in bold and marked with *. All WG-related clinical features need to be documented on this form if they are related to active diseases. Use "OTHER" category as needed.

	Persistent	New/Worse	None		Persistent	New/Worse	None
1. GENERAL			☐	8. RENAL			☐
a. arthralgia/arthritis	☐	☐		a. hematuria (no RBC casts)	☐	☐	
b. fever (≥ 38 degrees C)	☐	☐		($\geq 1 +$ or ≥ 10 RBC/hpf)	☐	☐	
2. CUTANEOUS			☐	b. *RBC casts	☐	☐	
a. purpura	☐	☐		c. *rise in creatinine $> 30\%$ or fall	☐	☐	
b. skin ulcer	☐	☐		in creatinine clearance $> 25\%$			
c. *gangrene	☐	☐		Note: If both hematuria and RBC casts are present, score only the RBC casts (the major item).			
3. MUCOUS MEMBRANES/EYES			☐	9. NERVOUS SYSTEM			☐
a. mouth ulcers	☐	☐		a. *meningitis	☐	☐	
b. conjunctivitis/episcleritis	☐	☐		b. *cord lesion	☐	☐	
c. retro-orbital mass/proptosis	☐	☐		c. *stroke	☐	☐	
d. uveitis	☐	☐		d. *cranial nerve palsy	☐	☐	
e. *scleritis	☐	☐		e. *sensory peripheral neuropathy	☐	☐	
f. *retinal exudates/haemorrhage	☐	☐		f. *motor mononeuritis multiplex	☐	☐	
4. EAR, NOSE & THROAT			☐	10. OTHER (describe all items and * items deemed major)			☐
a. bloody nasal discharge /	☐	☐		Major			
nasal crusting / ulcer	☐	☐		☐	☐	☐	
b. sinus involvement	☐	☐		☐	☐	☐	
c. swollen salivary gland	☐	☐		☐	☐	☐	
d. subglottic inflammation	☐	☐		☐	☐	☐	
e. conductive deafness	☐	☐			☐	☐	
f. *sensorineural deafness	☐	☐			☐	☐	
5. CARDIOVASCULAR			☐	11. TOTAL NUMBER OF ITEMS:			☐
a. pericarditis	☐	☐		a.	b.	c.	d.
6. GASTROINTESTINAL			☐				
a. *mesenteric ischemia	☐	☐		Major	Minor	Major	Minor
7. PULMONARY			☐	New / Worse	New / Worse	Persistent	Persistent
a. pleurisy	☐	☐					
b. nodules or cavities	☐	☐					
c. other infiltrate secondary to WG	☐	☐					
d. endobronchial involvement	☐	☐					
e. *alveolar hemorrhage	☐	☐					
f. *respiratory failure	☐	☐					
DETERMINING DISEASE STATUS:				12. CURRENT DISEASE STATUS (check only one)			
Severe Disease / Flare: ≥ 1 new/worse Major item				Severe Disease/Flare	☐		
Limited Disease / Flare: ≥ 1 new/worse Minor item				Limited Disease/Flare	☐		
Persistent Disease: Continued (but not new/worse) activity				Persistent Disease	☐		
Remission: No active disease, including either new /worse or persistent items				Remission	☐		

13. PHYSICIAN'S GLOBAL ASSESSMENT (PGA)

Mark to indicate the amount of WG disease activity (not including longstanding damage) within the previous 28 days:

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Remission											Maximum activity

ANNEXE 2 : Exemple de document à remettre au patient afin de l'aider à faire face aux effets indésirables du traitement.

PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES POSSIBLES



Troubles hématologiques

*Anémie: fatigue, pâleur. Baisse du nombre de globules rouges dans le sang (du taux d'hémoglobine).
Thrombopénie: risque de saignement. Baisse du nombre de plaquettes sanguines.
Neutropénie: risque d'infection (fièvre, frissons, etc.). Baisse du nombre de globules blancs dans le sang.*

COMMENT PREVENIR ?

- Ayez une bonne hygiène corporelle
- Limitez le contact avec des personnes malades ou contagieuses
- Lavez-vous fréquemment les mains

QUE FAIRE ?

- Contrôlez votre température si vous vous sentez fébrile et prévenez votre médecin traitant **si votre température dépasse 38°C**
- En cas d'apparition des signes évoqués, vous devez immédiatement le signaler à votre médecin.



Mucites / Aphtes

Se manifeste par des aphtes ou des ulcérations sur la bouche ou sur les lèvres

COMMENT PREVENIR ?

- Evitez alcool/tabac
- Evitez les aliments trop chauds, épicés ou acides, les fruits secs, le gruynère, la moutarde
- Evitez les aliments trop sucrés (miel, confiture ...) ainsi que les fritures
- Préservez une bonne hygiène buccale, utilisez une brosse à dent souple

QUE FAIRE ?

- Des bains de bouche peuvent vous être prescrits
- Le froid soulage les aphtes (glaçons, glaces, boissons rafraichissantes, etc.)



Diarrhée

*Se manifeste par une élimination fréquente de selles molles ou liquides, au moins 3 épisodes par jour.
Cela peut s'accompagner de douleurs abdominales.*

COMMENT PREVENIR ?

- Limitez la consommation de boisson contenant de la caféine ou du guarana
- Evitez les fruits, les légumes crus, les laitages, les aliments gras et épicés
- Privilégiez une alimentation pauvre en fibres : riz blanc, pâtes, pommes de terre, semoule, carotte cuites, gelée de coing, pain blanc, biscottes.

QUE FAIRE ?

- Buvez 2 litres par jour mais en petite quantité : thé, eau, boissons gazeuses
- En cas de persistance des signes évoqués plus haut, contactez votre médecin qui vous prescrira un traite-



Fatigue

COMMENT PREVENIR ?

- Privilégiez les activités qui vous font plaisir.
- Continuer vos activités quotidiennes tout en vous aménageant des pauses dans la journée
- Relaxe vous autant que possible (sieste)

QUE FAIRE ?

- Demandez de l'aide si besoin à votre entourage, à l'assistante sociale, à votre mutuelle, à l'équipe so-
- gnante: des aides sont possibles.
- Si vous avez des troubles du sommeil, parlez en à votre médecin traitant



Toxicité rénale

Se manifeste par des gonflements, des tiraillements, des lourdeurs des membres, etc.

COMMENT PREVENIR ?

- Hydratation
- Surveillance de l'élimination des urines

QUE FAIRE ?

- Dès l'apparition des signes évoqués, contacter votre médecin

Cette liste n'est pas exhaustive. Les effets indésirables ne sont pas systématiques et peuvent varier dans leur intensité. Les conseils apportés ici peuvent vous aider à prévenir ou limiter l'apparition de ces effets.

EN CAS DE PERSISTANCE DE L'UN DE CES EFFETS INDESIRABLES CONSULTEZ VOTRE MEDECIN OU EQUIPE SOIGNANTE.

141

ANNEXE 3 : Échelle de fatigue de Pichot permettant d'évaluer la fatigue du patient.

Échelle de fatigue de Pichot (pour l'évaluation de la Fatigue)

(Ref. « Echelles et outils d'évaluation en médecine générale » J. Gardenas et Coll. «Le Généraliste» Supplément du N° 2187; Mars 2002).

La fatigue est une sensation d'affaiblissement physique ou psychique qui survient normalement à la suite d'un effort soutenu, et qui impose la mise au repos.

On parle de fatigue pathologique lorsque la personne se sent handicapée par rapport à son niveau de forme habituel pour effectuer ses activités quotidiennes.

L'échelle subjective de Pichot a été proposée pour mesurer l'importance de ce handicap.

Prénom :	Nom :	Date de naissance:.....
Date du test :		Traitement en cours

Parmi les huit propositions suivantes, déterminez celles qui correspondent le mieux à votre état en affectant chaque item d'une note entre 0 et 4:

(0 = pas du tout; 1= un peu, 2 = moyennement, 3= beaucoup, 4 = extrêmement)

- Je manque d'énergie..... 0 1 2 3 4

- Tout demande un effort..... 0 1 2 3 4

- Je me sens faible à certains endroits du corps..... 0 1 2 3 4

- J'ai les bras ou les jambes lourdes 0 1 2 3 4

- Je me sens fatigué sans raison..... 0 1 2 3 4

- J'ai envie de m'allonger pour me reposer..... 0 1 2 3 4

- J'ai du mal à me concentrer 0 1 2 3 4

- Je me sens fatigué, lourd et raide 0 1 2 3 4

Total (sur 32) :

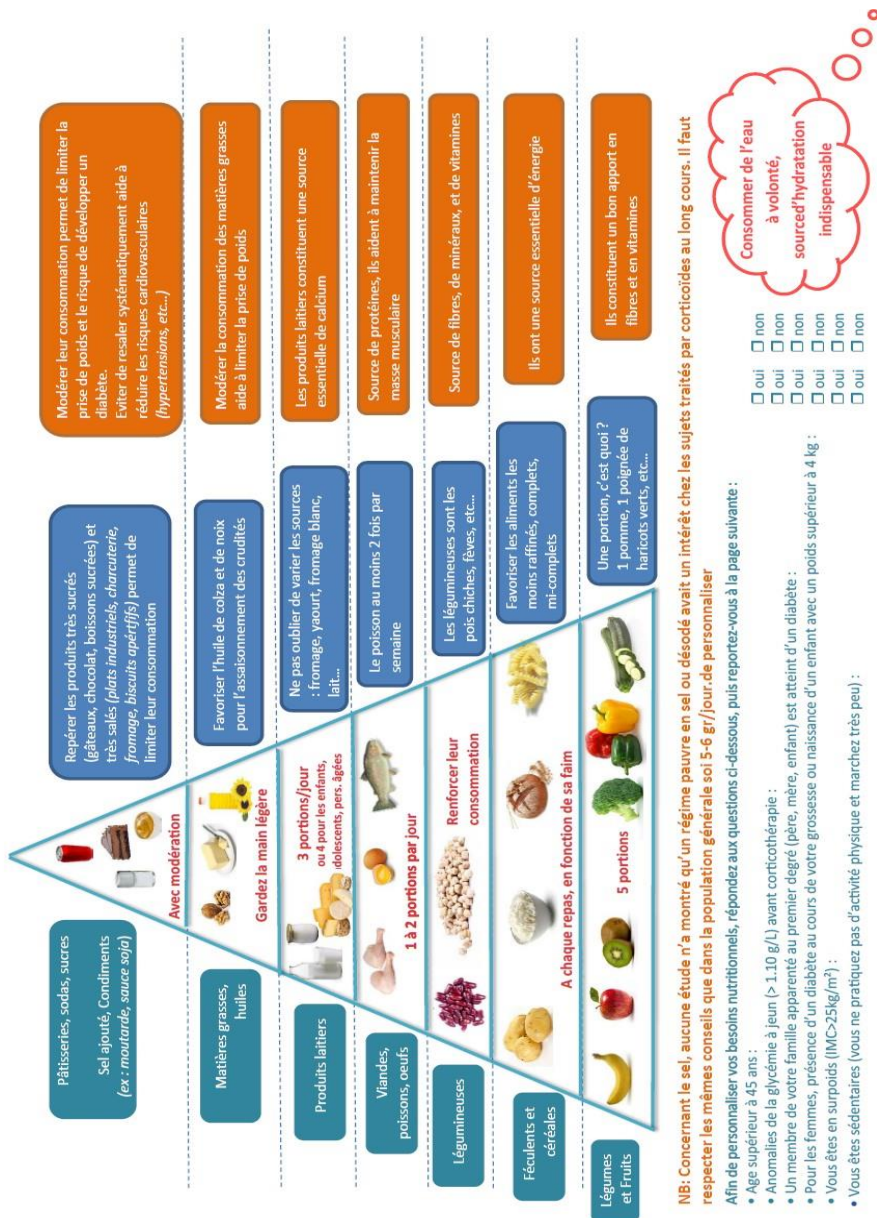
ANNEXE 4 : Pyramide alimentaire.

CONSEILS ALIMENTAIRES

Pyramide alimentaire

Repères

Intérêts



Scannez le QR code
pour consulter en
ligne le livret
« Corticothérapie,
les médecins
répondent à vos
questions »



ANNEXE 5 : Exemple de document à remettre au patient pour l'accompagner dans sa pratique sportive.



Consignes de bonnes pratiques¹

- Parce qu'une activité physique ne se pratique pas sans précautions, nous vous recommandons de....

1. Je signale à mon médecin toute douleur dans la poitrine ou tout essoufflement anormal survenant à l'effort.
2. Je signale à mon médecin toute palpitation cardiaque survenant à l'effort ou juste après l'effort.
3. Je signale à mon médecin tout malaise survenant à l'effort ou juste après l'effort.
4. Je respecte toujours un échauffement et une récupération de 10 mn lors de mes activités sportives.
5. Je bois 3 ou 4 gorgées d'eau toutes les 30 min d'exercice à l'entraînement comme en compétition.
6. J'évite les activités intenses par des températures extérieures en-dessous de -5°C ou au-dessus de +30°C et lors des pics de pollution.
7. Je ne fume pas, en tout cas jamais dans les 2 heures qui précèdent ou qui suivent la pratique d'une activité sportive.
8. Je ne consomme jamais de substance dopante et j'évite l'automédication en général.
9. Je ne fais pas de sport intense si j'ai de la fièvre, ni dans les 8 jours qui suivent un épisode grippal (fièvre - courbatures).
10. Je pratique un bilan médical avant de reprendre une activité sportive si j'ai plus de 35 ans pour les hommes et de 45 ans pour les femmes.



¹ Quels que soient mon âge, mes niveaux d'entraînement et de performance, ou les résultats d'un précédent bilan cardiologique. « Le sport absolument, mais pas n'importe comment » : Recommandations édictées par le Club des Cardiologues du Sport.

ANNEXE 6 : Fiche conseils pour réaliser le lavage de nez réalisée par l'association de patients France Vascularites.

LAVAGE DE NEZ

- **Granulomatose avec polyangéite GPA**
(anciennement maladie de Wegener)
- **Granulomatose éosinophilique avec polyangéite GEPA**
(anciennement syndrome de Churg & Strauss)

Avec quel produit ?

- Eau du robinet ou flacon de sérum physiologique (250 ou 500ml dispensé en pharmacie)
- + gros sel non traité (sans nitrite)
- + éventuellement du bicarbonate (si bien toléré)
- Le sel peut être remplacé par une ampoule d'Actisoufre®

Quelle quantité et quelle fréquence ?

- 50 cl d'eau tempérée + 2 cuillères à café de gros sel + éventuellement 1 cuillère à café de bicarbonate
- 2 à 3 fois/jour, 60ml pour chaque narine.

Comment ?



Se positionner au dessus d'un lavabo, inclinez la seringue vers le haut et l'arrière en visant le coin interne de l'œil. Relevez le coude et inclinez la tête. Appuyez progressivement sur le piston de la seringue en respirant par la bouche. La solution doit sortir par la narine opposée. Passez à l'autre narine, puis mouchez-vous délicatement.



Vous pouvez faire varier l'inclinaison de la seringue en mettant la tête en avant.

..... Mon Bilan Prévention

Qu'est-ce que c'est ?

Mon Bilan Prévention est un dispositif destiné à tous les assurés sociaux aux âges clés de la vie, c'est-à-dire entre **18 et 25 ans**, **45 et 50 ans**, **60 et 65 ans** et **70 et 75 ans**. C'est un temps d'échange dédié à la prévention en santé de 30 à 45 minutes, réalisé par l'un des professionnels de santé suivants : **médecin, pharmacien, sage-femme, infirmier**.

Le bilan de prévention **n'est pas une consultation classique à visée de diagnostic ou de soin**. En effet, grâce à **une approche pluridimensionnelle** de la santé, il est l'occasion de faire le point sur ses habitudes de vie et son environnement, de comprendre les déterminants de santé et de modifier ses comportements.

Quelques exemples de thématiques abordées

- Activité physique et sédentarité
- Nutrition
- Sommeil
- Conduites addictives
- Vaccination
- Santé mentale
- Santé sexuelle
- Perte d'autonomie
- Habitat et environnement
- Cancers
- Autres maladies chroniques
- Vie sociale



Ce dépliant a été conçu par l'association France Vascularites, pour vous, qui venez d'apprendre que vous êtes atteint(e) de la granulomatose avec polyangéite (Wegener). Vous y trouverez quelques explications sur cette maladie inflammatoire, des réponses à certaines de vos interrogations et des conseils pour vous aider à faire face.



Qu'est-ce qu'une vascularite ?

Une vascularite est une maladie inflammatoire rare, « ite » veut dire inflammation et « vascular » = vasculaire. Une vascularite est donc une inflammation de la paroi des vaisseaux sanguins et peut provoquer la souffrance puis la destruction progressive des tissus ou organes alimentés par ces vaisseaux.

Il existe une quinzaine de vascularites classifiées en fonction de la taille des vaisseaux atteints. Une prise en charge rapide permet une meilleure efficacité des traitements ainsi que de moindres répercussions sur le quotidien.



Qu'est-ce que la Granulomatose avec Polyangéite (GPA) ?

Autrefois appelée Maladie de Wegener, la Granulomatose avec Polyangéite (ou GPA) est une vascularite des petits vaisseaux. C'est une maladie systémique (qui peut atteindre plusieurs organes) et peut atteindre femmes et hommes. On observe une fréquence plus importante chez les personnes de 45/50 ans. Elle peut atteindre exceptionnellement les enfants. La prévalence en France est de 22 cas par million d'habitants.



Quels-sont les symptômes ?

Les symptômes sont variables d'un patient à l'autre et souvent communs à d'autres types de pathologies, d'où les difficultés de diagnostic. Les manifestations cliniques les plus fréquemment associées sont des signes ORL et pulmonaires (sinusite chronique, otites, toux, essoufflement, bronchite trainante...), douleurs (articulaires, musculaires, abdominales...), atteintes rénales (présence de sang ou d'albumine=mousse dans les urines), neurologiques (maladresse, engourdissements...), sensation de fatigue continue, perte d'appétit, troubles visuels, problèmes cutanés, frissons avec ou sans fièvre...



Existe-t-il des traitements ?

Oui. Pour stopper rapidement l'inflammation, des corticoïdes sont prescrits.

Ainsi que des traitements immunosuppresseurs d'attaque (Endoxan®, rituximab). Ce protocole est suivi par un traitement d'entretien (rituximab, Méthotrexate®, Imurel®...) et d'une décroissance des corticoïdes jusqu'à l'arrêt complet. Vous êtes alors en rémission.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kitching AR, Anders HJ, Basu N, Brouwer E, Gordon J, Jayne DR, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primer*. 27 août 2020;6(1):71. doi:10.1038/s41572-020-0204-y PubMed PMID: 32855422.
2. Orphanet: Granulomatose avec polyangéite [Internet]. [cité 28 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/900>
3. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Aymé S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum*. 15 févr 2004;51(1):92-9. doi:10.1002/art.20077 PubMed PMID: 14872461.
4. Koldingsnes W, Nossent H. Epidemiology of Wegener's granulomatosis in Northern Norway. *Arthritis Rheum*. 2000;43(11):2481-7. doi:10.1002/1529-0131(200011)43:11<2481::AID-ANR15>3.0.CO;2-6
5. Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): Clinical aspects and treatment. *Autoimmun Rev*. 1 nov 2014;9th International Congress on Autoimmunity in Nice13(11):1121-5. doi:10.1016/j.autrev.2014.08.017
6. Baldwin C, Carette S, Pagnoux C. Linking classification and therapeutic management of vasculitides. *Arthritis Res Ther*. 2 juin 2015;17(1):138. doi:10.1186/s13075-015-0654-x PubMed PMID: 26031766; PubMed Central PMCID: PMC4451722.
7. Puéchal X. Granulomatose avec polyangéite (Wegener). *Rev Rhum*. oct 2020;87(5):359-66. doi:10.1016/j.rhum.2020.03.011
8. Esnault VLM, Moreau A, Testa A, Besnier D. Glomérulonéphrites extracapillaires. *Néphrologie Thérapeutique*. 1 déc 2006;2(7):446-60. doi:10.1016/j.nephro.2006.06.007
9. Forstot JZ, Overlie PA, Neufeld GK, Harmon CE, Forstot SL. Cardiac complications of Wegener granulomatosis: a case report of complete heart block and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. nov 1980;10(2):148-54. doi:10.1016/0049-0172(80)90005-0 PubMed PMID: 7292019.
10. Noritake DT, Weiner SR, Bassett LW, Paulus HE, Weisbart R. Rheumatic manifestations of Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol*. oct 1987;14(5):949-51. PubMed PMID: 3501472.
11. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis - A Greco, C Marinelli, M Fusconi, GF Macri, A Gallo, A De Virgilio, G Zambetti, M de Vincentiis, 2016 [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0394632015617063?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed
12. Holle JU, Gross WL, Latza U, Nölle B, Ambrosch P, Heller M, et al. Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis Rheum*. janv 2011;63(1):257-66. doi:10.1002/art.27763 PubMed PMID: 20862686.
13. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med*. 15 mars 1992;116(6):488-98. doi:10.7326/0003-4819-116-6-488 PubMed PMID: 1739240.
14. Karras A, Guiard E, Lévi C, Thervet E. Granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener). *Presse Médicale*. 1 oct 2012;Vascularites41(10):1014-23. doi:10.1016/j.lpm.2012.06.007
15. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Toumelin PL, et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)*. janv 2011;90(1):19-27. doi:10.1097/MD.0b013e318205a4c6 PubMed PMID: 21200183.

16. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, Bacon P, Cid M, Cohen-Tervaert JW, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis.* 1 juill 2008;67(7):1004-10. doi:10.1136/ard.2007.071936 PubMed PMID: 17911225.
17. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, Hauser T, Groot KD, Savage C, et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 1 juin 2010;69(6):1036-43. doi:10.1136/ard.2009.109389 PubMed PMID: 19574233.
18. Pagnoux C, Hogan SL, Chin H, Jennette JC, Falk RJ, Guillevin L, et al. Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis: Comparison of two independent cohorts. *Arthritis Rheum.* 2008;58(9):2908-18. doi:10.1002/art.23800
19. Karras A, Guiard E, Lévi C, Thervet E. Granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener). *Presse Médicale.* 1 oct 2012;Vascularites41(10):1014-23. doi:10.1016/j.lpm.2012.06.007
20. Xie G, Roshandel D, Sherva R, Monach PA, Lu EY, Kung T, et al. Association of Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's) With HLA-DPB1*04 and SEMA6A Gene Variants Evidence From Genome-Wide Analysis. *Arthritis Rheum.* sept 2013;65(9):2457-68. doi:10.1002/art.38036 PubMed PMID: 23740775; PubMed Central PMCID: PMC4471994.
21. Karras A, Guiard E, Lévi C, Thervet E. Granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener). *Presse Médicale.* 1 oct 2012;Vascularites41(10):1014-23. doi:10.1016/j.lpm.2012.06.007
22. RDP_2008_5_522.pdf [Internet]. [cité 25 juill 2023]. Disponible sur: https://solr.gmsante.fr/RDP/2008/5/RDP_2008_5_522.pdf
23. Witko-Sarsat V, Thieblemont N. Granulomatose avec polyangéite (Wegener) : maladie de la protéinase-3 ? *Rev Rhum Monogr.* 1 juin 2017;Actualités des vascularites84(3):236-40. doi:10.1016/j.monrhu.2017.03.003
24. pnds_vns.pdf [Internet]. [cité 22 sept 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-06/pnds_vns.pdf
25. Falde SD, Fussner LA, Tazelaar HD, O'Brien EK, Lamprecht P, König MF, et al. Proteinase 3-specific antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Lancet Rheumatol.* mai 2024;6(5):e314-27. doi:10.1016/S2665-9913(24)00035-3 PubMed PMID: 38574742.
26. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* août 1990;33(8):1101-7. doi:10.1002/art.1780330807 PubMed PMID: 2202308.
27. Groh M, Le Pendu C, Mahr A. Classification des vascularites. *Rev Rhum Monogr.* 1 juin 2017;Actualités des vascularites84(3):207-14. doi:10.1016/j.monrhu.2017.04.004
28. Critères de classification ACR/EULAR 2022 - Fai2r [Internet]. 18 mai 2022 [cité 29 juin 2026]. Disponible sur: <https://www.fai2r.org/les-pathologies-rares/vascularites-a-anca/granulomatose-avec-polyangeite/criteres-2/criteres-de-classification-acr-eular-2022/>
29. Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Craven A, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* mars 2022;81(3):315-20. doi:10.1136/annrheumdis-2021-221795 PubMed PMID: 35110333.
30. Karras A, Guiard E, Lévi C, Thervet E. Granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener). *Presse Médicale.* 1 oct 2012;Vascularites41(10):1014-23. doi:10.1016/j.lpm.2012.06.007
31. AC_ANTI-ANCA.pdf [Internet]. [cité 28 avr 2026]. Disponible sur: https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/AC_ANTI-ANCA.pdf

32. Renaudineau Y, Beauvillard D, Ségalen I, Leroyer C, Le Meur Y, Youinou P. Les ANCA (typiques ou non) en pratique médicale courante. *Immuno-Anal Biol Spéc.* 1 févr 2011;26(1):27-34. doi:10.1016/j.immbio.2010.12.002
33. 91_795fiche-anca.pdf [Internet]. [cité 28 avr 2026]. Disponible sur: https://www.biologiepathologie.chu-lille.fr/fichiers/91_795fiche-anca.pdf
34. Allison SJ. ANCA-associated glomerulonephritis: a new histopathological classification. *Nat Rev Nephrol.* déc 2010;6(12):689-689. doi:10.1038/nrneph.2010.145
35. MedG) V (admin. MedG [Internet]. 2018 [cité 18 sept 2023]. Granulomatose avec polyangéite. Disponible sur: <https://www.medg.fr/granulomatose-avec-polyangeite/>
36. Brillet PY, Brauner M. Imagerie pulmonaire dans les vascularites associées aux ANCA. *Presse Médicale.* 1 mai 2007;36(5, Part 2):907-12. doi:10.1016/j.lpm.2007.01.032
37. Capron F, Perrot JY, Szekeres G, Caulet S. [Broncho-alveolar lavage fluid technique at a central pathologic anatomy and cytology laboratory]. *Ann Pathol.* 1990;10(4):278-81. PubMed PMID: 2257027.
38. Parrot A, Voiriot G, Canellas A, Gibelin A, Nacacche JM, Cadranel J, et al. Hémorragies intra-alvéolaires. Vincent F, éditeur. *Médecine Intensive Réanimation.* juill 2018;27(4):331-43. doi:10.3166/rea-2018-0060
39. Berwert L, Teta D, Zanchi A. Insuffisance rénale chronique et médicaments antidiabétiques. *Rev Med Suisse.* 7 mars 2007;101:598-604.
40. Clément V. Est-ce que l'équation du Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) ajustée selon la surface corporelle du patient donne des résultats similaires à ceux obtenus avec la formule de Cockcroft-Gault pour l'estimation de la fonction rénale? *Pharmactuel* [Internet]. 1 juill 2016 [cité 28 avr 2026];49(3). Disponible sur: <https://pharmactuel.com/index.php/pharmactuel/article/view/1084>
41. fr-wegener.pdf [Internet]. [cité 10 mai 2026]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/pdfs/data/patho/FR/fr-wegener.pdf>
42. Makhzoum JP, Pagnoux C. Actualités thérapeutiques de la granulomatose avec polyangéite (Wegener) et de la polyangéite microscopique. *Rev Rhum Monogr.* 1 juin 2017;Actualités des vascularites84(3):242-8. doi:10.1016/j.monrhu.2017.04.003
43. Puéchal X. Stratégies d'immunothérapie ciblée au cours des vascularites associées aux ANCA. *Rev Rhum.* 1 janv 2019;86(1):33-8. doi:10.1016/j.rhum.2018.06.005
44. CT-17949_MABTHERA_PIC_EI_Avis2_CT17949.pdf [Internet]. [cité 3 oct 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17949_MABTHERA_PIC_EI_Avis2_CT17949.pdf
45. Sibilia J, Sordet C. Le rituximab : une biothérapie originale dans les maladies auto-immunes. *Rev Médecine Interne.* 1 juin 2005;26(6):485-500. doi:10.1016/j.revmed.2004.12.013
46. CT-17949_MABTHERA_PIC_EI_Avis2_CT17949.pdf [Internet]. [cité 10 mai 2026]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17949_MABTHERA_PIC_EI_Avis2_CT17949.pdf
47. Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN, Brogan P, Salama AD, Smith KGC, et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* juill 2009;60(7):2156-68. doi:10.1002/art.24637 PubMed PMID: 19565480.
48. Puéchal X, Iudici M, Calich AL, Vivot A, Terrier B, Regent A, et al. Le rituximab comme traitement d'induction et d'entretien de la granulomatose avec polyangéite (Wegener). Étude de cohorte monocentrique de 114 patients. *Rev Médecine Interne.* 1 déc 2017;76ème CONGRES FRANCO/MAGHREBIN DE MEDECINE INTERNE38:A35. doi:10.1016/j.revmed.2017.10.296
49. Charles P, Terrier B, Cohen P, Faguer S, Huart A, Hamidou M, et al. Comparaison de deux stratégies d'administration du rituximab dans les vascularites associées aux ANCA :

résultats de l'essai Mainritsan 2. Rev Médecine Interne. 1 déc 2016;74eme congrès français de médecine interne, Deauville - 8-10 décembre 2016;37:A114.

doi:10.1016/j.revmed.2016.10.093

50. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, Cohen P, et al. Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis. N Engl J Med. 6 nov 2014;371(19):1771-80. doi:10.1056/NEJMoa1404231 PubMed PMID: 25372085.

51. Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau É, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, et al. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. Ann Rheum Dis. 1 août 2018;77(8):1150-6. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212768 PubMed PMID: 29724729.

52. PNDS-VNS-Juin-2019_VF.pdf [Internet]. [cité 10 mai 2026]. Disponible sur: https://www.fai2r.org/wp-content/uploads/2019/06/PNDS-VNS-Juin-2019_VF.pdf

53. RecoMabthera092021.pdf [Internet]. [cité 10 mai 2026]. Disponible sur: <https://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/RecoMabthera092021.pdf>

54. anx_150865_fr.pdf [Internet]. [cité 4 mai 2026]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210218150865/anx_150865_fr.pdf

55. MABTHERA 500 mg sol diluer p perf - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 20 oct 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/mabthera_500_mg_sol_diluer_p_perf-10421.html

56. IMENOR 10 mg cp séc - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 23 févr 2026]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/imenor_10_mg_cp_sec-220142.html

57. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruivard M, Ducroix JP, et al. Azathioprine or Methotrexate Maintenance for ANCA-Associated Vasculitis. N Engl J Med. 25 déc 2008;359(26):2790-803. doi:10.1056/NEJMoa0802311

58. avis_global_art56__vascularite_vf.pdf [Internet]. [cité 4 mai 2026]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-01/avis_global_art56__vascularite_vf.pdf

59. METHOTREXATE ACCORD 2,5 mg cp - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 24 oct 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/methotrexate_accord_2_5_mg_cp-195191.html#indications

60. Traverso I, Fenoglio D, Negrini S, Parodi A, Battaglia F, Kalli F, et al. Cyclophosphamide inhibits the generation and function of CD8(+) regulatory T cells. Hum Immunol. mars 2012;73(3):207-13. doi:10.1016/j.humimm.2011.12.020 PubMed PMID: 22285846.

61. CYCLOPHOSPHAMIDE SANDOZ 500 mg pdre p sol inj/p perf - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 24 oct 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/cyclophosphamide_sandoz_500_mg_pdre_p_sol_inj_p_perf-162527.html

62. ENDOXAN 50 mg cp enr - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 23 févr 2026]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/endoxan_50_mg_cp_enr-6092.html

63. Puéchal X. Granulomatose avec polyangéite (Wegener). Rev Rhum. oct 2020;87(5):359-66. doi:10.1016/j.rhum.2020.03.011

64. pnds_vns.pdf [Internet]. [cité 24 sept 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-06/pnds_vns.pdf

65. Stone JH, Hoffman GS, Merkel PA, Min YI, Uhlfelder ML, Hellmann DB, et al. A disease-specific activity index for Wegener's granulomatosis: modification of the Birmingham Vasculitis Activity Score. International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). Arthritis Rheum. avr 2001;44(4):912-20. doi:10.1002/1529-0131(200104)44:4<912::AID-ANR148>3.0.CO;2-5 PubMed PMID: 11318006.

66. Venetz JP, Barbey F, Halabi G. Place du mycophénolate mofétil dans le traitement des glomérulopathies. *Med Hyg*. 26 févr 2003;2426:462-6.
67. CELLCEPT 500 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 23 févr 2026]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/cellcept_500_mg_cp_pellic-3453.html#pharmacodynamie
68. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1 déc 2010;304(21):2381-8. doi:10.1001/jama.2010.1658 PubMed PMID: 21060104.
69. avis_global_art56__vascularite_vf.pdf [Internet]. [cité 23 févr 2026]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-01/avis_global_art56__vascularite_vf.pdf
70. VIDAL [Internet]. [cité 4 mai 2026]. Azathioprine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/azathioprine-469.html>
71. VIDAL [Internet]. [cité 10 mai 2026]. Azathioprine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/azathioprine-469.html>
72. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1 déc 2010;304(21):2381-8. doi:10.1001/jama.2010.1658 PubMed PMID: 21060104.
73. 1540939297-mainritsan-protocole-v6-1-2011.pdf [Internet]. [cité 4 mai 2026]. Disponible sur: <https://www.datocms-assets.com/6375/1540939297-mainritsan-protocole-v6-1-2011.pdf>
74. Guillevin L, Pagnoux C. Traitement des vascularites systémiques associées aux ANCA. *Presse Médicale*. 1 mai 2007;36(5, Part 2):922-7. doi:10.1016/j.lpm.2007.01.029
75. AZATHIOPRINE EG 50 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 23 févr 2026]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/azathioprine_eg_50_mg_cp_pellic-87172.html#effets_indesirables
76. Jayne DR, Chapel H, Adu D, Misbah S, O'Donoghue D, Scott D, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM Mon J Assoc Physicians*. juill 2000;93(7):433-9. doi:10.1093/qjmed/93.7.433 PubMed PMID: 10874052.
77. Guillevin L, Pagnoux C. Traitement des vascularites systémiques associées aux ANCA. *Presse Médicale*. 1 mai 2007;36(5, Part 2):922-7. doi:10.1016/j.lpm.2007.01.029
78. Crickx E, Machelart I, Lazaro E, Kahn JE, Cohen Aubart F, Martin T, et al. Utilisation des immunoglobulines intraveineuses à visée immunomodulatrice au cours des vascularites associées aux ANCA : étude nationale rétrospective sur 92 patients. *Rev Médecine Interne*. 1 juin 2015;71e CONGRÈS DE LA SOCIÉTÉ NATIONALE FRANÇAISE DE MÉDECINE INTERNE, Besançon, 10-12 juin 201536:A68-9. doi:10.1016/j.revmed.2015.03.314
79. Martinez V, Cohen P, Pagnoux C, Vinzio S, Mahr A, Mouthon L, et al. Intravenous immunoglobulins for relapses of systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: results of a multicenter, prospective, open-label study of twenty-two patients. *Arthritis Rheum*. janv 2008;58(1):308-17. doi:10.1002/art.23147 PubMed PMID: 18163506.
80. Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol JASN*. juill 2007;18(7):2180-8. doi:10.1681/ASN.2007010090 PubMed PMID: 17582159.
81. Walsh M, Merkel PA, Mahr A, Jayne D. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis.

- Arthritis Care Res. août 2010;62(8):1166-73. doi:10.1002/acr.20176 PubMed PMID: 20235186; PubMed Central PMCID: PMC2946200.
82. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2 janv 2024;83(1):30-47. doi:10.1136/ard-2022-223764 PubMed PMID: 36927642.
 83. Guillevin L, Pagnoux C. Traitement des vascularites systémiques associées aux ANCA. *Presse Médicale.* 1 mai 2007;36(5, Part 2):922-7. doi:10.1016/j.lpm.2007.01.029
 84. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 13 févr 2020;382(7):622-31. doi:10.1056/NEJMoa1803537 PubMed PMID: 32053298; PubMed Central PMCID: PMC7325726.
 85. Puéchal X. Granulomatose avec polyangéite (Wegener). *Rev Rhum.* 1 oct 2020;87(5):359-66. doi:10.1016/j.rhum.2020.03.011
 86. Kronbichler A, Kerschbaum J, Gopaluni S, Tieu J, Alberici F, Jones RB, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis prevents severe/life-threatening infections following rituximab in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* oct 2018;77(10):1440-7. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212861 PubMed PMID: 29950327; PubMed Central PMCID: PMC6161662.
 87. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group - PubMed [Internet]. [cité 4 mai 2026]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8637536/>
 88. Embase [Internet]. [cité 23 févr 2026]. Disponible sur: <https://www-embase-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/records?id=L27061118>
 89. Gales Y. SOURCES et REMERCIEMENTS.
 90. Nausées et vomissements : que faire et quand consulter ? [Internet]. [cité 12 mai 2026]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/nausee-vomissement/que-faire-cas-faut-consulter>
 91. Derbré S, Leclerc MV. Prise en charge des vomissements, diarrhées et constipation par les thérapeutiques complémentaires et alternatives. *Actual Pharm.* 1 mars 2014;53(534):47-52. doi:10.1016/j.actpha.2014.01.010
 92. Prise en charge des vomissements, diarrhées et constipation par les thérapeutiques complémentaires et alternatives - ScienceDirect [Internet]. [cité 23 févr 2026]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/science/article/pii/S0515370014000111>
 93. Médicale O. Nausées et vomissements chimio-induits [Internet]. [cité 12 mai 2026]. Disponible sur: <https://www.oncoclic.fr/manuel/i/19157400/nausees-et-vomissements-chimio-induits>
 94. Ifrah A, Vallée C, Duval O, Clere N. Prise en charge officinale des effets indésirables des chimiothérapies orales. *Actual Pharm.* 1 janv 2022;61(612):31-6. doi:10.1016/j.actpha.2021.12.008
 95. Le traitement de la diarrhée. *Paediatr Child Health.* sept 2003;8(7):463-6. PubMed PMID: null; PubMed Central PMCID: PMC2791661.
 96. Principaux effets indésirables des médicaments anticancéreux - ScienceDirect [Internet]. [cité 23 févr 2026]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/science/chapter/monograph/pii/B9782294763755000336>
 97. Principe – AURA [Internet]. [cité 4 mai 2026]. Disponible sur: <https://referentiels-aristot.com/286-soins-de-support-et-nutrition/301-anemie-chimio-induite/302-principe/>
 98. VIDAL [Internet]. 2021 [cité 23 févr 2026]. Comment réagir en cas de fatigue ? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/fatigue/que-faire.html>

99. Rôle du pharmacien d'officine dans la promotion de l'activité physique - ScienceDirect [Internet]. [cité 23 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/science/article/pii/S0515370016305067>
100. VIDAL [Internet]. 2021 [cité 23 févr 2026]. Les compléments alimentaires contre la fatigue. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/fatigue/complements-alimentaires.html>
101. LES-CORTICOIDES.pdf [Internet]. [cité 4 mai 2026]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/wp-content/uploads/2020/03/LES-CORTICOIDES.pdf>
102. Corticothérapie au long cours [Internet]. [cité 23 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/science/chapter/monograph/pii/B9782294769764000373> doi:10.1016/B978-2-294-76976-4.00037-3
103. Le Jeune C, Aslangul E. Corticothérapie prolongée et alimentation. Rev Médecine Interne. 1 mai 2013;34(5):284-6. doi:10.1016/j.revmed.2012.11.014
104. RESILIAENCE_Conseils_adaptation_de_l'alimentation_en_periode_de_corticotherapie_Mars_2022.pdf [Internet]. [cité 4 mai 2026]. Disponible sur: https://onco-nouvelle-aquitaine.fr/wp-content/uploads/RESILIAENCE_Conseils_adaptation_de_l'alimentation_en_periode_de_corticotherapie_Mars_2022.pdf
105. Hoefsloot S, Urbanski G, Lacout C, Bouvard B, Lavigne C. Quelles mesures adjuvantes associer à une corticothérapie orale prolongée dans le cadre des maladies inflammatoires ? Synthèse des recommandations françaises disponibles. Rev Médecine Interne. sept 2021;42(9):616-24. doi:10.1016/j.revmed.2021.03.326
106. Corticoïdes – Traitement de longue durée - ScienceDirect [Internet]. [cité 23 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/science/chapter/monograph/pii/B9782294768040000209>
107. VIDAL [Internet]. 2026 [cité 23 févr 2026]. BACTRIM FORTE cp séc. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/bactrim-forte-cp-sec-1850.html>
108. Automédication et mésusage - ScienceDirect [Internet]. [cité 23 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/science/article/pii/S0001407922004071>
109. Manaouil C, Lemaire-Hurtel AS, Sénéchal A, Jardé O. Information du patient par le pharmacien en officine. Médecine Droit. 1 juin 2016;2016(138):70-81. doi:10.1016/j.meddro.2015.07.003
110. INCA 3 : Evolution des habitudes et modes de consommation, de nouveaux enjeux en matière de sécurité sanitaire et de nutrition | Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 4 mai 2026]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/inca-3-evolution-des-habitudes-et-modes-de-consommation-de-nouveaux-enjeux-en-matiere-de>
111. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 4 mai 2026]. Table: Certaines interactions pharmacologiques-suppléments diététiques possibles. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/multimedia/table/certaines-interactions-pharmacologiques-suppléments-diététiques-possibles>
112. Food safety in personalized nutrition [Internet]. FAO; 2025 [cité 4 mai 2026]. Disponible sur: <https://openknowledge.fao.org/handle/20.500.14283/cd4280en> doi:10.4060/cd4280en
113. Cynober L. (Bien)faits et méfaits des compléments alimentaires. Bull Académie Natl Médecine. 1 mai 2022;206(5):660-6. doi:10.1016/j.banm.2022.02.014
114. Compléments alimentaires : tout savoir sur les usages et risques | Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 4 mai

- 2026]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/dossier/complements-alimentaires-tout-savoir-sur-les-usages-et-risques>
115. Boulin É, Loubrieu V. Rôle du pharmacien d'officine dans la promotion de l'activité physique. *Actual Pharm*. 1 févr 2017;56(563):33-6. doi:10.1016/j.actpha.2016.11.025
116. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 23 févr 2026]. Présentation de la thrombocytopénie - Troubles du sang. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-sang/maladies-des-plaquettes/présentation-de-la-thrombocytopénie>
117. cancer CCS/ S canadienne du. Société canadienne du cancer [Internet]. [cité 4 mai 2026]. Nombre peu élevé de globules blancs (neutropénie). Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/treatments/side-effects/low-white-blood-cell-count>
118. cancer CCS/ S canadienne du. Société canadienne du cancer [Internet]. [cité 23 févr 2026]. Nombre peu élevé de globules blancs (neutropénie). Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/treatments/side-effects/low-white-blood-cell-count>
119. Activité physique adaptée - ScienceDirect [Internet]. [cité 23 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/science/chapter/monograph/pii/B9782294767104000528>
120. Nutrition et activité physique adaptée (APA) pendant et après les traitements du cancer : bénéfices thérapeutiques, physiopathologie, recommandations, prise en charge clinique - ScienceDirect [Internet]. [cité 23 févr 2026]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/science/article/pii/S0007455122000820>
121. Rôle du pharmacien d'officine dans la promotion de l'activité physique - ScienceDirect [Internet]. [cité 23 févr 2026]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/science/article/pii/S0515370016305067>
122. Activité physique adaptée et cancer [Internet]. [cité 23 févr 2026]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/science/chapter/monograph/pii/B9782294771330000099> doi:10.1016/B978-2-294-77133-0.00009-9
123. Les bénéfices de l'activité physique dans les pathologies chroniques - ScienceDirect [Internet]. [cité 23 févr 2026]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/science/article/pii/S1627483014000063>
124. Hanslik T, Launay O. Vaccinations des patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique. *Bull Académie Natl Médecine*. 1 févr 2016;200(2):233-40. doi:10.1016/S0001-4079(19)30754-X
125. Patient traité par immunosuppresseurs [Internet]. 2018 [cité 4 mai 2026]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Recommandations-vaccinales-specifiques/Patient-immunodeprime/Patient-traite-par-immunosuppresseurs>
126. Nourrissons et enfants (de la naissance à 10 ans) [Internet]. 2026 [cité 4 mai 2026]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/La-vaccination-au-cours-de-la-vie/Nourrissons-et-enfants-de-la-naissance-a-10-ans>
- 127.
128. Mouly S, Morgand M, Lopes A, Lloret-Linares C, Bergmann JF. Interactions médicaments-aliments en médecine interne : quels messages pour le clinicien ? *Rev Médecine Interne*. 1 août 2015;36(8):530-9. doi:10.1016/j.revmed.2014.12.010
129. Masson E. EM-Consulte [Internet]. [cité 12 mai 2026]. Médicaments et alimentation. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1019770/medicaments-et-alimentation>
130. Berthélémy S. Médicaments et alimentation. *Actual Pharm*. 1 déc 2015;54(551):39-42. doi:10.1016/j.actpha.2015.10.010
131. Le Jeune C, Aslangul E. Corticothérapie prolongée et alimentation. *Rev Médecine Interne*. 1 mai 2013;34(5):284-6. doi:10.1016/j.revmed.2012.11.014

132. Dossier-de-lété-Vacances-et-maladies-rares.pdf [Internet]. [cité 23 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.fai2r.org/wp-content/uploads/2019/07/Dossier-de-l%C3%A9t%C3%A9-Vacances-et-maladies-rares.pdf>
133. Le bilan partagé de médication : l'accompagnement pharmaceutique des patients âgés polymédiqués [Internet]. [cité 23 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/pharmacien/sante-prevention/accompagnements/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques/bilan-partage-medication>
134. Le bilan partagé de médication : l'accompagnement pharmaceutique des patients âgés polymédiqués | ameli.fr | Pharmacien [Internet]. [cité 23 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/pharmacien/sante-prevention/accompagnements/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques/bilan-partage-medication>
135. Éducation thérapeutique du patient Définition, finalités et organisation: Juin 2007. Obésité. mars 2009;4(1):39-43. doi:10.1007/s11690-009-0174-4
136. L'éducation thérapeutique du patient [Internet]. 10 août 2023 [cité 4 mai 2026]. Disponible sur: <https://www.oncopacacorse.org/parcours-en-cancerologie/etapes-du-parcours/education-therapeutique-du-patient/>
137. pnds_vns.pdf [Internet]. [cité 23 févr 2026]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-06/pnds_vns.pdf
138. CNOP [Internet]. [cité 23 févr 2026]. Éducation thérapeutique du patient. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/pharmacien/pharmacien/mon-exercice-professionnel/les-fiches-professionnelles/education-therapeutique-du-patient2>
139. etp_-_comment_la_proposer_et_la_realiser_-_recommandations_juin_2007.pdf [Internet]. [cité 23 févr 2026]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/etp_-_comment_la_proposer_et_la_realiser_-_recommandations_juin_2007.pdf
140. Votre thématique : Vascularites. Votre annuaire ETP Maladies Rares [Internet]. 22 mars 2017 [cité 23 févr 2026]. Disponible sur: <https://etpmaladiesrares.com/votre-thematique-vascularites/>
141. Worldwide Study Finds High Rates of Depression and Anxiety in People with Chronic Pain [Internet]. [cité 4 mai 2026]. Disponible sur: <https://www.hopkinsmedicine.org/news/newsroom/news-releases/2025/03/worldwide-study-finds-high-rates-of-depression-and-anxiety-in-people-with-chronic-pain>
142. Tissot O. Prise en charge de l'anxiété par la phytothérapie. Actual Pharm. 1 nov 2019;58(590):27-8. doi:10.1016/j.actpha.2019.09.007
143. Tissot O. Prise en charge de l'anxiété par la phytothérapie. Actual Pharm. 1 nov 2019;58(590):27-8. doi:10.1016/j.actpha.2019.09.007
144. Stress et anxiété - ScienceDirect [Internet]. [cité 23 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/science/article/pii/S051537000870065X>
145. RecoMédicales [Internet]. [cité 12 mai 2026]. Questionnaire PHQ-2 (Patient Health Questionnaire-2). Disponible sur: <https://recomedicales.fr/scores/phq-2/>
146. RecoMédicales [Internet]. [cité 12 mai 2026]. Score GAD-2 (Generalized Anxiety Disorder-2). Disponible sur: <https://recomedicales.fr/scores/gad-2/>
147. CNOP [Internet]. [cité 23 févr 2026]. Santé mentale : le rôle des pharmaciens. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/la-revue/tous-pharmaciens-la-revue-n-27-avril-2025/sante-mentale-le-role-des-pharmaciens>
148. Traitement des troubles anxieux par compléments alimentaires - ScienceDirect [Internet]. [cité 23 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/science/article/pii/S0515370013003947>

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2025/2026

Nom : Coupin
Prénom : Marie

Titre de la thèse : Granulomatose avec polyangéïte, physiopathologie et prise en charge par le pharmacien d'officine

Mots-clés :

Granulomatose avec polyangéïte, physiopathologie, ANCA, PR3, Rituximab, Méthotrexate, Cyclophosphamide, Mycophénolate mofétil, Azathioprine, corticoïdes, pharmacien d'officine, conseils à l'officine, phytothérapie, aromathérapie, homéopathie, vaccination, effets indésirables, amélioration de la qualité de vie du patient.

Résumé :

La granulomatose avec polyangéïte est une vascularite touchant en particulier les vaisseaux de petit calibre. Elle appartient au groupe des vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles.

On estime la prévalence à environ 24 cas par million d'habitants et cette pathologie survient plutôt chez des patients d'une moyenne d'âge fixée à 50 ans.

Au niveau clinique, elle est responsable dans la grande majorité des cas d'une atteinte ORL et pulmonaire. Cependant, elle peut également engendrer une atteinte rénale, ophtalmologique, cutanée ou encore neurologique.

Le traitement à mettre en place se compose d'un traitement d'induction dans un premier temps puis d'un traitement d'entretien afin d'éviter la rechute. Il est associé dans la plupart des cas à une corticothérapie ainsi qu'à une antibiothérapie.

Cependant, il s'agit de médicaments responsables de nombreux effets indésirables. Ainsi, le pharmacien a donc un rôle majeur à jouer dans l'éducation et l'accompagnement du patient atteint de GPA. La prise en charge de l'anxiété représente un enjeu important à l'officine puisqu'une très majorité des patients en souffre et celle-ci a un impact considérable sur leur vie quotidienne.

Membres du jury :

Présidente et conseillère de thèse : Mme Demaret Julie, Maître de Conférences en Immunologie – Praticien hospitalier - Immunologie, CHU de Lille, Département de pharmacie de Lille.

Assesseur : Mme Collet Aurore, Médecin interniste – Immunologie CHU de Lille.

Membres extérieurs :

M. Yamkam Touko Thibaut, Docteur en Pharmacie – Pharmacie du sud Lille.

Mme Faehr Elodie, Docteur en pharmacie – Pharmacie des Remparts Le Quesnoy.