



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY I

2000

---

FACULTE DE PHARMACIE

**Prise en charge, à l'officine, du patient immunosuppressé.**

**Enquête auprès de cent pharmaciens d'officine en Lorraine.**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement

le 29 juin 2000

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par

Claudie PICQUART

née le 6 mars 1974



Membres du jury

Président :	M. ASTIER,	Professeur de Pharmacie clinique.
Juges :	M. BOISSEL,	Chef de service de chirurgie digestive et générale au C.H.U. de Nancy - Brabois.
	M. BURTIN,	Pharmacien d'officine à Nancy.

BU PHARM. ODONTOL.



D 104 053082 8

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY I

2000

DB 92906

FACULTE DE PHARMACIE

**Prise en charge, à l'officine, du patient immunosupprimé.**

**Enquête auprès de cent pharmaciens d'officine en Lorraine.**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement

le 29 juin 2000

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par

Claudie PICQUART

née le 6 mars 1974



Membres du jury

Président :	M. ASTIER,	Professeur de Pharmacie clinique.
Juges :	M. BOISSEL,	Chef de service de chirurgie digestive et générale au C.H.U. de Nancy - Brabois.
	M. BURTIN,	Pharmacien d'officine à Nancy.

# FACULTE DE PHARMACIE

UNIVERSITE Henri Poincaré - NANCY I

## Membres du personnel enseignant

**Doyen** : Chantal FINANCE

**Vice Doyen** : Anne ROVEL

### DOYENS HONORAIRES

M. BERNANOSE André

M. VIGNERON Claude

### PROFESSEURS HONORAIRES

Mle BESSON Suzanne

Mle GIRARD Thérèse

M. MIRJOLET Marcel

M. PIERFITTE Maurice

### PROFESSEUR EMERITE

M. LOPPINET Vincent

### PROFESSEURS

M.	ASTIER Alain	Pharmacie Clinique
M.	ATKINSON Jeffrey	Pharmacologie
M.	BAGREL Alain	Biochimie fondamentale et clinique, Biotechnologies
Mle	BATT Anne Marie	Toxicologie
M.	BLOCK Jean Claude	Santé et Environnement
M.	BONALY Roger	Biochimie microbienne
Mme	CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie Cardiovasculaire
Mme	FINANCE Chantal	Microbiologie moléculaire
Mme	FRIANT-MICHEL Pascale	Biomathématiques, Biophysique et Audioprothèse
Mle	GALTEAU Marie Madeleine	Biochimie
M.	HENRY Max	Biologie végétale
M.	HOFFMAN Maurice	Pharmacie clinique
M.	JACQUE Michel	Pharmacodynamie
M.	LABRUDE Pierre	Physiologie
M.	LALLOZ Lucien	Chimie organique
M.	MAINCENT Philippe	Pharmacie galénique
M.	MARSURA Alain	Chimie thérapeutique
M.	MARTIN Jean Armand	Chimie minérale et Minéralogie
M.	MORTIER François	Pharmacognosie
M.	NICOLAS Alain	Chimie analytique et Bromatologie
M.	REGNOUF DE VAINS Jean Bernard	Chimie Thérapeutique
Mme	SCHWARTZBROD Janine	Bactériologie - Parasitologie
M.	SCHWARTZBROD Louis	Virologie - Immunologie
M.	SIEST Gérard	Chimie Biologique
M.	SIMON Jean Michel	Droit et Economie de la Santé
M.	VIGNERON Claude	Hématologie

## MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ALBERT Monique	Bactériologie - Virologie
M.	BONNEAUX François	Chimie Thérapeutique
M.	CATAU Gérald	Pharmacodynamie
M.	CHEVIN Jean Claude	Chimie minérale
M.	CHILLON Jean Marc	Pharmacologie
M.	COLLIN Jean François	Pôle européen
Mme	COLLOMB Jocelyne	Parasitologie
M.	COULON Joël	Biochimie
M.	DECOLIN Dominique	Chimie analytique
M.	DUCOURNEAU Joël	Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Mme	FAIVRE-FIORINA Béatrice	GBM - Hématologie
M.	FERRARI Luc	Biochimie
Mle	FONS Françoise	Biologie Végétale et Mycologie
Mme	FUZELLIER Marie Claude	Pharmacognosie
M.	GANTZER Christophe	Virologie
M.	GHERMANI Nour-Eddine	Biophysique - Biomathématiques
M.	GIBAUD Stéphane	Pharmacie Clinique
Mme	HASENFRATZ-SAUDER Marie Paule	Biologie Végétale
Mle	HINZELIN Françoise	Biologie végétale et Pharmacognosie
M.	HUMBERT Thierry	Interactions moléculaires
Mle	IMBS Marie Andrée	Bactériologie - Virologie et Parasitologie
M.	JORAND Frédéric	Santé et Environnement
Mme	KEDZIEREWICZ Francine	Pharmacie Galénique
Mme	LARTAUD-IDJOUADIENE Isabelle	Pharmacologie
Mme	LEININGER-MULLER Brigitte	Biochimie
M.	LEROY Pierre	Chimie analytique
Mme	LETOT Michèle	Bactériologie - Virologie et Parasitologie
Mme	LIVERTOUX Marie Hélène	Toxicologie
Mme	MARCHAL-HEUSSLER Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARCHAND-ARVIER Monique	Immunologie - Hématologie
M.	MENU Patrick	Physiologie
M.	MIGNOT Bernard	Physique
M.	MONAL Jean Louis	Chimie Thérapeutique
M.	NOTTER Dominique	Biologie cellulaire
Mme	PAULUS Francine	Informatique
Mme	PERDIAKIS Christine	Chimie organique
Mme	PICHON Virginie	Biophysique
Mme	POCHON Marie France	Chimie analytique
Mme	ROVEL Anne	Immunologie - Hématologie
M.	VISVIKIS Athanase	Toxicologie
Mme	WELLMAN-ROUSSEAU Maria Monika	Biochimie
Mme	ZINUTTI Colette	Pharmacie galénique

## ASSISTANTS

Mme	BEAUD Mariette	Biologie Cellulaire
Mme	BERTHE Marie-Catherine	Biochimie
M.	DANGIEN Bernard	Botanique
Mme	MOREAU Blandine	Pharmacognosie
Mme	PAVIS Annie	Parasitologie
M.	TROCKLE Gabriel	Pharmacodynamie

## PROFESSEUR ASSOCIE

Mme	GRISON Geneviève	Pratiques officinales
-----	------------------	-----------------------

## PROFESSEUR AGREGE

M.	COCHAUD Christophe	Anglais
----	--------------------	---------

# SERMENT D'APOTHIKAIRE



**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.**



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,  
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES  
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES  
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

**A NOTRE PRESIDENT DE THESE**

**Monsieur le Professeur Alain ASTIER**

Professeur de Pharmacie clinique.

Vous nous faites l'honneur d'accepter la Direction de cette thèse.  
Nous avons apprécié la qualité de vos enseignements en pharmacie clinique.  
Nous tenons à vous exprimer toute notre reconnaissance.

## **A NOTRE JURY DE THESE**

### **Monsieur le Professeur Patrick BOISSEL**

Chef de service de Chirurgie digestive et générale au Centre Hospitalier Universitaire de Nancy-Brabois.

Vous avez accepté de siéger parmi notre jury.  
Nous vous prions de croire à l'assurance de notre profonde considération ainsi que nos remerciements les plus sincères.

### **Monsieur Pascal BURTIN**

Pharmacien d'officine à Nancy.

Vous nous faites le plaisir de participer au jury de cette thèse.  
Nous avons su apprécier votre dynamisme, ainsi que vos qualités d'accueil et de services rendus au patient.  
Nous vous en remercions très sincèrement.

**Au Docteur GUIRLET**, Anesthésiste réanimateur au service de chirurgie digestive et générale du C.H.U. de Nancy-Brabois,

**Au Docteur MORALI**, Médecin gastro-entérologue à l'hôpital d'enfants de Nancy-Brabois,

**Au Professeur HESTIN**, Néphrologue au C.H.U. de Nancy-Brabois,

**A Madame PERRIN**, Pharmacien hospitalier au C.H.U. de Nancy-Brabois,

**A Mesdames TURRI, COLIN, BANDERIEUX, BEVILACQUA** de l'unité de diététique du C.H.U. de Nancy-Brabois,

**A Madame MIGNOT et Madame PAULUS** du laboratoire d'informatique de la faculté de pharmacie,

**A l'Association Lorraine des Greffés,**

Pour votre accueil et le temps que vous nous avez accordé.

**Au Conseil de l'Ordre des Pharmaciens,**

**A l'Etablissement Français de Greffes,**

**Aux laboratoires pharmaceutiques,**

Pour avoir eu la gentillesse de nous faire parvenir vos précieux documents et brochures.

**A tous les pharmaciens d'officine participants**

Pour avoir accepté de répondre à notre enquête.

Nous vous remercions.

**A ma mère, à mon père,**

Pour toute l'affection et le soutien que vous m'avez apportés, chacun de votre façon, durant ces études.

**A ma petite sœur,**

Pour toute la tendresse que nous avons l'une pour l'autre.

**A ma grand-mère,**

Pour toute l'admiration que je te dois.

**A Jean-Marie et Paulette,**

Pour votre aide si précieuse, sur laquelle j'ai toujours pu compter.

**A toute ma famille,**

**A Bertrand,**

Pour toute l'énergie déployée à mon égard,

**A Vincent, Phung, Hippolyte, Marc, Richard, Frédéric, Julien, Anne-Marie, Marie et Stéphane, Marie-Odile et Adeline, Mélanie, Joëlle et Jean-Yves S., Eric, Hubert,**

Pour votre présence et votre générosité durant toute cette aventure.

**A tous mes amis,**

Je vous remercie tout particulièrement.

**A Anne et à Guillaume,**

Qui me manquent beaucoup,

Je dédie cette thèse.

## SOMMAIRE

<b>PARTIE I</b>	<b>LE SYSTEME IMMUNITAIRE : DÉFINITION</b>	<b>1</b>
I.1	LE SYSTEME IMMUNITAIRE, GARDIEN DU "SOI" .....	2
I.2	LES REponses IMMUNITAIRES .....	3
I.2.1	<i>Les réponses immunitaires non spécifiques</i> .....	3
I.2.2	<i>Les réponses immunitaires spécifiques</i> .....	3
I.2.2.1	Immunité à médiation humorale .....	3
I.2.2.2	Immunité à médiation cellulaire .....	4
I.3	LE COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE OU SYSTEME HLA .....	5
I.3.1	<i>Introduction</i> .....	5
I.3.2	<i>Définition</i> .....	5
I.3.2.1	Antigènes d'histocompatibilité de classe I .....	5
I.3.2.1.1	La restriction syngénique (ou allogénique) .....	6
I.3.2.1.2	Les réactions de rejet de greffe .....	6
I.3.2.2	Antigènes d'histocompatibilité de classe II .....	6
I.3.2.2.1	Les réponses immunitaires .....	6
I.3.2.2.2	Les réactions de rejet de greffe .....	7
I.3.2.3	Antigènes d'histocompatibilité de classe III .....	7
I.3.3	<i>Conclusion</i> .....	7
<b>PARTIE II</b>	<b>LE PATIENT IMMUNOSUPPRESSÉ</b>	<b>8</b>
II.1	LES MALADIES AUTO-IMMUNES .....	10
II.1.1	<i>Définition</i> .....	10
II.1.2	<i>Classification des maladies auto-immunes</i> .....	10
II.1.3	<i>Mécanismes des lésions immunopathologiques</i> .....	10
II.1.4	<i>Thérapeutique</i> .....	10
II.2	LES GREFFES D'ORGANES .....	12
II.2.1	<i>Définition</i> .....	12
II.2.2	<i>Indications des greffes d'organes</i> .....	12
II.2.3	<i>Le rejet</i> .....	14
II.2.3.1	<i>Définition</i> .....	14
II.2.3.2	<i>Mécanismes immunologiques du rejet</i> .....	15
II.2.3.3	<i>Cinétique de développement du rejet</i> .....	16
II.2.3.3.1	Le rejet hyper-aigu .....	16
II.2.3.3.2	Le rejet aigu .....	17
II.2.3.3.3	Le rejet chronique .....	17
II.2.3.4	<i>Prévention du rejet</i> .....	17
II.2.3.4.1	Compatibilité dans le système ABO .....	18
II.2.3.4.2	Compatibilité HLA .....	18
II.2.3.4.3	Recherche d'anticorps de rejet ou anticorps anti-HLA (cross-match) .....	18
II.2.3.4.4	Traitements immunosuppresseurs .....	18
II.3	LES TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS UTILISÉS EN TRANSPLANTATION D'ORGANES .....	19
II.3.1	<i>L'IMMUNOSUPPRESSION NON-SPECIFIQUE</i> .....	19
II.3.1.1	<i>Classification</i> .....	19
II.3.1.2	<i>Description</i> .....	21
II.3.1.2.1	La ciclosporine .....	23
II.3.1.2.2	Le tacrolimus (FK 506) .....	26

II.3.1.2.3	La rapamycine (ou sirolimus).....	28
II.3.1.2.4	Les corticostéroïdes .....	29
II.3.1.2.5	L'azathioprine.....	31
II.3.1.2.6	Le mycophénolate mofétil.....	32
II.3.1.2.7	La mizoribine.....	33
II.3.1.2.8	Le bréquinar de sodium.....	33
II.3.1.2.9	Les sérums antilymphocytaires polyclonaux .....	34
II.3.1.2.10	Le muromonab-CD3 .....	35
II.3.1.2.11	Le basiliximab .....	36
II.3.1.2.12	Le daclizumab.....	37
II.3.1.2.13	L'inolimomab .....	37
II.3.2	<i>L'IMMUNOSUPPRESSION SPECIFIQUE (pour mémoire)</i> .....	37
II.3.3	<i>CONCLUSION</i> .....	38

### **PARTIE III LE SUIVI DU PATIENT IMMUNOSUPPRESSÉ 39**

III.1	DONNEES CLINIQUES.....	40
III.1.1	<i>Activité de transplantation d'organes</i> .....	40
III.1.1.1	Répartition des greffes d'organes en Lorraine en 1998.....	40
III.1.1.2	Evolution des greffes d'organes en Lorraine de 1994 à 1998 .....	40
III.1.2	<i>Taux de survie des greffés en France</i> .....	43
III.1.3	<i>Conclusion</i> .....	45
III.2	SURVEILLANCE ÉTROITE DU PATIENT GREFFÉ .....	46
III.2.1	<i>Préparation à la greffe</i> .....	46
III.2.1.1	Evaluation spécifique .....	46
III.2.1.2	Examens généraux.....	46
III.2.1.3	Examens immunologiques.....	46
III.2.2	<i>Surveillance pré- et péri-opératoire</i> .....	46
III.2.3	<i>Surveillance post-opératoire du transplanté</i> .....	47
III.2.3.1	Clinique : .....	47
III.2.3.2	Biologie : .....	47
III.2.3.3	Ciclosporinémie .....	47
III.2.3.4	Examens cyto bactériologiques.....	47
III.2.3.5	Sérologies.....	47
III.2.3.6	Radiographies, échographies, Doppler.....	47
III.2.3.7	Consultations en ophtalmologie, ORL, stomatologie, gynécologie.....	48
III.2.3.8	Histologie.....	48
III.2.4	<i>Complications</i> .....	48
III.2.4.1	Complications de la chirurgie .....	48
III.2.4.2	Rejets .....	48
III.2.4.3	Complications infectieuses .....	48
III.2.4.4	Tumeurs .....	50
III.2.4.5	Hypertension artérielle .....	50
III.2.4.6	Complications digestives.....	50
III.2.4.7	Complications ophtalmologiques.....	50
III.2.4.8	Complications ostéo-articulaires.....	50
III.2.4.9	Complications cutanées .....	51
III.2.5	<i>Conclusion</i> .....	51
III.3	SOUTIEN PSYCHOLOGIQUE DU PATIENT.....	52
III.3.1	<i>Complications psychiatriques</i> .....	52
III.3.1.1	Attente de transplantation.....	52

III.3.1.2	Phase post-transplantation .....	52
III.3.2	<i>Qualité de vie après la transplantation</i> .....	52
III.4	CONSEILS AU PATIENT IMMUNOSUPPRESSE .....	54
III.4.1	<i>Conseils relatifs au traitement</i> .....	54
III.4.1.1	Observance et modalités de prise .....	54
III.4.1.2	Analyses biologiques.....	54
III.4.1.3	Effets indésirables .....	54
III.4.1.4	Automédication .....	54
III.4.1.5	Consultations et couverture antibiotique .....	54
III.4.2	<i>Conseils relatifs à la vie courante</i> .....	55
III.4.2.1	Conseils diététiques .....	55
III.4.2.1.1	Alimentation équilibrée .....	55
III.4.2.1.2	Mesures diététiques .....	56
Restriction hydro-sodée.....	56	
Alimentation contrôlée en glucides .....	56	
Alimentation contrôlée en lipides .....	56	
Alimentation enrichie en protéines .....	57	
III.4.2.1.3	Aliments à éviter.....	57
III.4.2.1.4	Moment de prise des médicaments par rapport aux repas .....	57
III.4.2.1.5	Les toxi-infections alimentaires .....	58
Listériose .....	58	
Salmonellose.....	58	
III.4.2.1.6	Eau.....	59
III.4.2.2	Hygiène irréprochable .....	59
III.4.2.3	Exposition au soleil .....	60
III.4.2.4	Vaccinations.....	60
III.4.2.5	Voyages .....	61
III.4.2.6	Activités sportives.....	61
III.4.2.7	Contraception et désir de grossesse.....	62
III.4.3	<i>Conclusion</i> .....	62

## PARTIE IV IMPLICATION DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LE SUIVI DU PATIENT GREFFÉ 63

IV.1	PRESENTATION DE L'ENQUETE .....	64
IV.1.1	<i>Les objectifs</i> .....	64
IV.1.2	<i>La population étudiée</i> .....	64
IV.1.3	<i>L'élaboration du questionnaire</i> .....	66
IV.1.4	<i>Réalisation pratique</i> .....	66
IV.2	ANALYSE DE LA POPULATION ETUDIEE.....	68
IV.2.1	<i>Mise au point sur les zones géographiques de notre étude</i> .....	68
IV.2.2	<i>Répartition des réponses</i> .....	69
IV.2.2.1	Répartition des réponses en fonction de la zone géographique .....	69
IV.2.2.2	Répartition des réponses en fonction du département.....	70
IV.2.3	<i>Nombre moyen de pharmaciens par officine</i> .....	71
IV.2.3.1	Répartition du nombre de pharmaciens par officine .....	72
IV.2.3.2	Nombre moyen de pharmaciens par officine en fonction de la zone géographique .....	72
IV.2.3.3	Nombre moyen de pharmaciens par officine en fonction du département .....	73
IV.2.4	<i>Nombre moyen de clients par jour</i> .....	73

IV.2.4.1	Répartition des officines selon le nombre de clients.....	73
IV.2.4.2	Nombre moyen de clients par jour en fonction de la zone géographique .....	74
IV.2.4.3	Nombre moyen de clients par jour en fonction du département.....	74
IV.2.4.4	Nombre moyen de clients par pharmacien par jour en fonction de la zone géographique .....	75
IV.2.4.5	Nombre moyen de clients par pharmacien par jour en fonction du département .....	76
IV.2.5	<i>Taux de clientèle régulière</i> .....	76
IV.2.5.1	Taux moyen de clientèle régulière en fonction de la zone géographique .....	76
IV.2.5.2	Taux moyen de clientèle régulière en fonction du département.....	76
IV.2.5.3	Nombre moyen de clients réguliers par jour en fonction de la zone géographique .....	77
IV.2.5.4	Nombre moyen de clients réguliers par jour en fonction du département .....	77
IV.2.6	<i>Taux moyen de la population âgée</i> .....	78
IV.2.6.1	Taux moyen de la population âgée en fonction de la zone géographique .....	78
IV.3	ANALYSE DES RESULTATS .....	79
IV.3.1	<i>Rencontre du pharmacien d'officine avec le patient greffé (questions 1 à 3).</i> .....	79
IV.3.1.1	Répartition des officines en fonction du nombre de patients greffés connus .....	79
IV.3.1.2	Nombre moyen de patients greffés connus en fonction de la zone géographique .....	79
IV.3.1.3	Nombre moyen de patients greffés connus en fonction du département .....	80
IV.3.1.4	Répartition des demandes de conseil au pharmacien.....	81
IV.3.1.5	Moyenne générale du niveau de demande de conseil .....	81
IV.3.1.6	Niveau moyen de demande de conseil en fonction de la zone géographique .....	81
IV.3.1.7	Niveau moyen de demande de conseil en fonction du département.....	82
IV.3.1.8	Répartition des officines en fonction du nombre de patients greffés sous ciclosporine .....	83
IV.3.1.9	Nombre moyen de patients greffés sous ciclosporine en fonction de la zone géographique.....	83
IV.3.1.10	Nombre moyen de patients greffés sous ciclosporine en fonction du département .....	84
IV.3.2	<i>Niveau de préparation du pharmacien d'officine à l'arrivée des immunosuppresseurs (questions 4 à 6).</i> .....	84
IV.3.2.1	Préparation à l'arrivée de la ciclosporine. ....	84
IV.3.2.2	Moyenne générale du niveau de préparation à l'arrivée de la ciclosporine .....	85
IV.3.2.3	Niveau moyen de préparation à l'arrivée de la ciclosporine en fonction de la zone géographique .....	85
IV.3.2.4	Niveau moyen de préparation à l'arrivée de la ciclosporine en fonction du département.....	86
IV.3.2.5	Répartition des réponses concernant les moyens d'information utilisés à l'arrivée de la ciclosporine .....	86

IV.3.2.6	Niveau moyen des différents types de média utilisés en Lorraine..	87
IV.3.2.7	Niveau moyen des types de média utilisés en fonction de la zone géographique .....	87
IV.3.2.8	Niveau moyen des types de média utilisés en fonction du département .....	88
IV.3.2.9	Répartition des réponses pour la préparation à l'arrivée des immunosuppresseurs .....	89
IV.3.2.10	Moyenne générale du niveau de préparation escomptée pour l'ensemble des immunosuppresseurs .....	90
IV.3.2.11	Niveau moyen de préparation escomptée en fonction de la zone géographique .....	90
IV.3.2.12	Niveau moyen de préparation escomptée en fonction du département .....	91
IV.3.2.13	Répartition des réponses sur les supports d'information prévus pour se préparer à l'ensemble des immunosuppresseurs .....	91
IV.3.2.14	Niveau moyen des différents supports d'information prévus en Lorraine .....	92
IV.3.2.15	Niveau moyen d'utilisation des différents supports d'information prévue en fonction de la zone géographique .....	93
IV.3.2.16	Niveau moyen d'utilisation des différents supports d'information prévue en fonction du département .....	93
IV.3.3	<i>Implication du pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient greffé (questions 7 et 8).....</i>	93
IV.3.3.1	Répartition des réponses sur le rôle du pharmacien d'officine dans la délivrance de ces traitements et le suivi de ces malades .....	94
IV.3.3.2	Moyenne générale du rôle du pharmacien.....	94
IV.3.3.3	Rôle du pharmacien d'officine en fonction de la zone géographique. ....	94
IV.3.3.4	Rôle du pharmacien d'officine en fonction du département .....	95
IV.3.3.5	Ensemble des remarques libres.....	95
IV.3.3.6	Classification des remarques positives.....	96
IV.3.3.7	Classification des remarques négatives .....	97
IV.4	SYNTHESE ET DISCUSSION.....	98
IV.4.1	<i>Démographie.....</i>	98
IV.4.1.1	Synthèse.....	98
IV.4.2	<i>Le patient greffé à l'officine.....</i>	98
IV.4.2.1	Synthèse.....	98
IV.4.2.2	Discussion.....	99
IV.4.3	<i>Implication du pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient greffé .....</i>	101
IV.4.3.1	<i>Synthèse .....</i>	101
IV.4.3.2	<i>Discussion.....</i>	102
IV.4.4	<i>Formation du pharmacien d'officine pour l'arrivée des immunosuppresseurs.....</i>	103
IV.4.4.1	Synthèse.....	103
IV.4.4.2	Discussion.....	104

<b>Annexe 1 : Repères historiques</b>	<b>.....106</b>
<b>Annexe 2 : Conditions de créations d'officine</b>	<b>.....107</b>
<b>Annexe 3 : Nombre d'habitants en Lorraine</b>	<b>.....108</b>
<b>Annexe 4 : Lettre et questionnaire</b>	<b>.....109</b>
<b>Annexe 5 : Chiffres d'affaires</b>	<b>.....112</b>
<b>Annexe 6 : Associations</b>	<b>.....113</b>
<b>Annexe 7 : Avis personnels de 57 officinaux interrogés en Lorraine</b>	<b>.....115</b>
<b>Annexe 8 : Lexique</b>	<b>.....119</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>.....120</b>

# INTRODUCTION

*Le patient immunosupprimé se définit comme un malade sous traitement immunosuppresseur. L'immunosuppression correspond donc ici, à une immunodépression provoquée, dans un but thérapeutique. Elle s'oppose directement à l'immunodépression acquise lors d'une infection par le VIH (ou virus de l'immunodéficience humaine).*

*La ciclosporine étant sortie de la réserve hospitalière depuis le 15 novembre 1999, le pharmacien d'officine est amené à rencontrer plus fréquemment des patients immunosupprimés. C'est pourquoi une meilleure connaissance de leurs pathologies et de leurs traitements est devenue une nécessité. Le rôle de l'officiel est d'aider chaque malade à retrouver au plus vite une vie normale. Ce dernier pourra ainsi assurer, en collaboration avec les équipes médicales, un meilleur suivi de sa maladie.*

*Ce document se limitera aux transplantations d'organes solides et aux risques de rejet de greffe. Les dérèglements du système immunitaire, dont les maladies auto-immunes, seront simplement cités.*

*Nous commencerons par définir le système immunitaire de manière générale en insistant sur les réponses immunitaires spécifiques ainsi que sur le complexe majeur d'histocompatibilité.*

*Puis, sous le chapitre du patient immunosupprimé, nous regrouperons les pathologies et les médicaments dont nous donnerons une liste assez détaillée.*

*La troisième partie décrira le suivi médical du patient, depuis la préparation à la greffe jusqu'aux multiples complications liées à l'immunosuppression, et examinera l'ensemble des conseils à prodiguer au malade pendant la durée du traitement.*

*Enfin, dans une quatrième partie, nous exploiterons les résultats d'une enquête menée auprès de cent officinaux de la région, afin de mesurer l'impact de l'arrivée en ville d'une nouvelle classe thérapeutique et donc de nouveaux malades. Cette dernière partie s'attachera à définir le rôle du pharmacien d'officine dans le suivi du patient immunosupprimé.*

**PARTIE I**  
**LE SYSTEME IMMUNITAIRE : DÉFINITION**

### ***1.1 Le système immunitaire, gardien du "soi"***

Le rôle du système immunitaire est de maintenir l'intégrité de l'individualité biologique : le "soi" d'un individu donné. Par conséquent, le système immunitaire est capable d'éliminer le "non-soi", dénommé antigène, reconnu comme élément perturbateur. D'une manière générale, les cellules de ce système très complexe, doivent être capables de discriminer, spécifiquement et sélectivement, les molécules constitutives de l'individu et celles qui lui sont étrangères.<sup>i</sup>

Le système immunitaire assure donc trois fonctions :

- la définition de l'individu ;
- la reconnaissance des signaux moléculaires étrangers et la distinction du soi et du " non-soi" ;
- l'organisation de la défense du "soi" [1].

Ces 3 fonctions sont sous la commande de gènes localisés sur un petit fragment chromosomique, le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) appelé HLA chez l'homme (Cf. partie I, chapitre.3).

## ***1.2 Les réponses immunitaires***

Lorsqu'un antigène (parasite, virus, bactérie, poussière, transplant) est introduit dans l'organisme, une réponse immunitaire est initiée, c'est à dire qu'un certain nombre de réactions sont engendrées, ayant pour finalité de neutraliser, au sens large, cet antigène.

Il existe deux types de réponses immunitaires : les réponses non spécifiques et les réponses spécifiques.

### ***1.2.1 Les réponses immunitaires non spécifiques***

Les réponses immunitaires non spécifiques, dites naturelles, mettent en jeu les polynucléaires, les macrophages et le système du complément dans la reconnaissance des agents infectieux.

### ***1.2.2 Les réponses immunitaires spécifiques***

Les réponses immunitaires spécifiques sont mises en route lorsque les défenses non spécifiques s'avèrent insuffisantes. On distingue deux types de réponses immunitaires spécifiques :

- la réponse humorale (ou réponse anticorps) mettant en jeu les lymphocytes B,
- la réponse cellulaire mettant en jeu les lymphocytes T.

La réponse humorale peut soit rester isolée, soit s'associer à une réponse à médiation cellulaire.

Ces deux réponses partagent les mêmes bases cellulaires. En effet, avant toute pénétration d'un antigène dans un organisme, des lymphocytes possèdent, sur leur membrane, le récepteur spécifique de cet antigène. Cette spécificité explique l'étonnant pouvoir discriminatoire du système immunitaire.

Présenté par l'intermédiaire d'une cellule auxiliaire, appelée cellule présentatrice de l'antigène (ou CPA) et appartenant à la lignée des monocytes-macrophages, l'antigène est reconnu par son récepteur et va enclencher la réaction immunitaire. On parle d'activation cellulaire par l'antigène. Cette activation aboutit à une réponse humorale, si l'antigène est reconnu par un récepteur porté par des lymphocytes B ou bien à une réponse cellulaire, si l'antigène est reconnu par un récepteur porté par des lymphocytes T. Globalement, l'antigène, une fois reconnu, entraîne une prolifération clonale de lymphocytes spécifiques ainsi qu'une sécrétion de lymphokines ou bien une synthèse d'immunoglobulines. Il s'ensuit une phase effectrice, où l'antigène est éliminé par des anticorps ou des cellules spécifiques. Parallèlement, la réaction immunitaire engendre des lymphocytes B ou T mémoires qui gardent la trace de l'antigène, et qui seront activés en cas de nouvelle introduction de ce même antigène [1].

#### ***1.2.2.1 Immunité à médiation humorale***

Dans la réponse de type humoral, les lymphocytes B, transformés en plasmocytes, sécrètent des anticorps (ou immunoglobulines) circulants qui reconnaissent et se lient spécifiquement à des antigènes étrangers. Cette liaison permet aux systèmes effecteurs

(phagocytose, système du complément, ...) de détruire plus facilement l'antigène. Le rôle de cette immunité est majeur dans le rejet hyper aigu.

#### I.2.2.2 Immunité à médiation cellulaire

La réponse à médiation cellulaire, quant à elle, génère une population de lymphocytes dirigés contre l'antigène. Ces cellules spécialisées réagissent de façon différente avec l'antigène fixé à la surface des cellules hôtes (lymphocytes T helper). Ces cellules sont :

- soit cytotoxiques et tuent les cellules hôtes (par exemple, lorsque l'antigène est un virus infectant),

- soit sécrétrices de médiateurs chimiques, les lymphokines (particulièrement IL2), et activent d'autres cellules telles que les macrophages pour détruire l'antigène [2].

Toutes ces cellules destructrices sont impliquées dans le rejet de greffe (Cf. partie II, chapitre 3.3).

### ***1.3 Le complexe majeur d'histocompatibilité ou système HLA***

#### ***1.3.1 Introduction***

En 1937, GORER observe qu'une tumeur transplantée d'une souris à une autre de souche différente, pouvait être rejetée. L'étude génétique de ce type de transplantation a conduit à la définition du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) : c'est le système murin H-2 qui contrôle la vitesse de rejet du greffon.

En 1958, DAUSSET découvre le CMH humain, appelé système HLA. Grâce à des anticorps retrouvés dans le sérum de certaines femmes enceintes (allo-immunisation par des antigènes d'origine fœtale), il démontre l'existence, dans l'espèce humaine, des antigènes d'histocompatibilité exprimés sur la membrane des leucocytes (HLA pour Human Leucocyte Antigens) [3].

Plus tard, on s'est aperçu que certains de ces antigènes (antigènes d'histocompatibilité de classe I) étaient exprimés sur la membrane de presque toutes les cellules nucléées et qu'ils étaient impliqués dans les rejets de greffe. D'autres antigènes (antigènes d'histocompatibilité de classe II) ne sont exprimés que sur la membrane des cellules de l'immunité, et jouent un rôle déterminant dans le contrôle des réponses immunitaires [4].

#### ***1.3.2 Définition***

Localisé sur le bras court du chromosome 6 (p21.3), le système HLA comprend plusieurs gènes codant pour des glycoprotéines membranaires impliquées dans le déclenchement et la régulation de la réponse immunitaire. Ces glycoprotéines se caractérisent par leur variabilité biochimique ou polymorphisme. En effet, chacun des loci qui composent le CMH est occupé par de nombreux allèles qui diffèrent d'un individu à l'autre à l'intérieur d'une même espèce. Ainsi, ce polymorphisme place les glycoprotéines au cœur des phénomènes de reconnaissance du "soi" et du "non-soi", et donc des phénomènes de rejet de greffe d'organe [4].

Le CMH est la région génétique la plus dense du génome humain. Il comporte trois catégories majeures que l'on distingue selon la nature, la localisation et les fonctions des antigènes dont il assure la synthèse. En plus de ces trois catégories, de nombreux gènes isolés ont été et sont régulièrement identifiés (cf. figure 1).

##### ***1.3.2.1 Antigènes d'histocompatibilité de classe I***

Trois régions codent pour les antigènes de classe I : HLA-A, HLA-B et HLA-C. Il existe près de 50 allèles différents au locus B, et près de 25 au locus A.

Les antigènes d'histocompatibilité de classe I sont ubiquitaires, c'est à dire exprimés sur toutes les cellules de l'organisme, excepté, chez l'homme, sur les hématies.

Ils jouent un double rôle :

- dans la restriction de l'action des lymphocytes T cytotoxiques
- dans les réactions de rejet de greffe.

### *1.3.2.1.1 La restriction syngénique (ou allogénique)*

Les antigènes d'histocompatibilité de classe I jouent un rôle déterminant dans la reconnaissance, par les lymphocytes T cytotoxiques, des antigènes anormaux (néoantigènes tumoraux, par exemple) et étrangers, exprimés sur la membrane des cellules autologues. Ces dernières seront détruites, à condition qu'elles expriment simultanément antigènes anormaux/étrangers et antigènes d'histocompatibilité de classe I autologues.

### *1.3.2.1.2 Les réactions de rejet de greffe*

Les antigènes d'histocompatibilité de classe I jouent également un rôle important dans les réactions de rejet de greffe, car, ce sont eux qui sont reconnus (comme des auto-antigènes modifiés) par les anticorps et les lymphocytes T cytotoxiques effecteurs du rejet de greffe. Ainsi, les antigènes majeurs (HLA-A et HLA-B) sont responsables des rejets aigus d'allogreffe. Tandis que les antigènes mineurs (HLA-C) donnent lieu à des rejets chroniques, donc différés, et plus aisément contrôlés par les immunosuppresseurs.

### 1.3.2.2 Antigènes d'histocompatibilité de classe II

Trois régions codent pour les antigènes de classe II : HLA-DR, HLA-DQ et HLA-DP.

Les antigènes d'histocompatibilité de classe II ne sont exprimés que sur les cellules participant à l'élaboration et à la régulation des réponses immunitaires. Ce sont principalement les lymphocytes B quiescents et activés, les lymphocytes T activés, et les cellules auxiliaires activées (cellules macrophagiques, cellules dendritiques, cellules de Langerhans).

Les antigènes d'histocompatibilité de classe II jouent aussi un double rôle :

- l'élaboration et le contrôle des réponses immunitaires
- les rejets de greffe.

### *1.3.2.2.1 Les réponses immunitaires*

Les antigènes d'histocompatibilité de classe II contrôlent, chez un individu donné, les possibilités de réponse immunitaire à un antigène simple donné.

En effet, seuls les antigènes conventionnels, associés aux antigènes d'histocompatibilité de classe II et exprimés sur la membrane de la CPA (cellule présentatrice de l'antigène), peuvent être reconnus. Ce phénomène peut être bloqué par des anticorps anti-antigènes de classe II.

D'autre part, cette reconnaissance est conditionnée par un phénomène de restriction syngénique : les antigènes d'histocompatibilité de classe II, exprimés sur la membrane des CPA, doivent être les mêmes que ceux exprimés sur la membrane des cellules auxquelles l'antigène est présenté.

### 1.3.2.2 Les réactions de rejet de greffe

Les antigènes d'histocompatibilité de classe II, reconnus comme des auto-antigènes modifiés, participent également de façon active à l'induction des réactions de rejet de greffe.

Le choix des greffons se fait à partir de l'appariement strict de ces antigènes de classe II.

### 1.3.2.3 Antigènes d'histocompatibilité de classe III

Les gènes de classe III codent pour la synthèse de certaines substances (facteurs du complément essentiellement), qui n'ont rien à voir avec les antigènes d'histocompatibilité proprement dit.

### 1.3.3 Conclusion

Le CMH est avant tout une unité fonctionnelle qui prend part dans les processus de l'immunité cellulaire, humorale. Son rôle est d'informer les lymphocytes T sur la présence d'agents pathogènes. Son polymorphisme laisse imaginer, par la combinatoire de toutes les variantes des gènes en classe I et II, que chaque haplotype représente une formule différente.

En pratique, les implications de ce système sont essentielles dans l'immunité de greffe. Les exigences, quant au niveau de compatibilité HLA, diffèrent en fonction du type de transplantation [6].

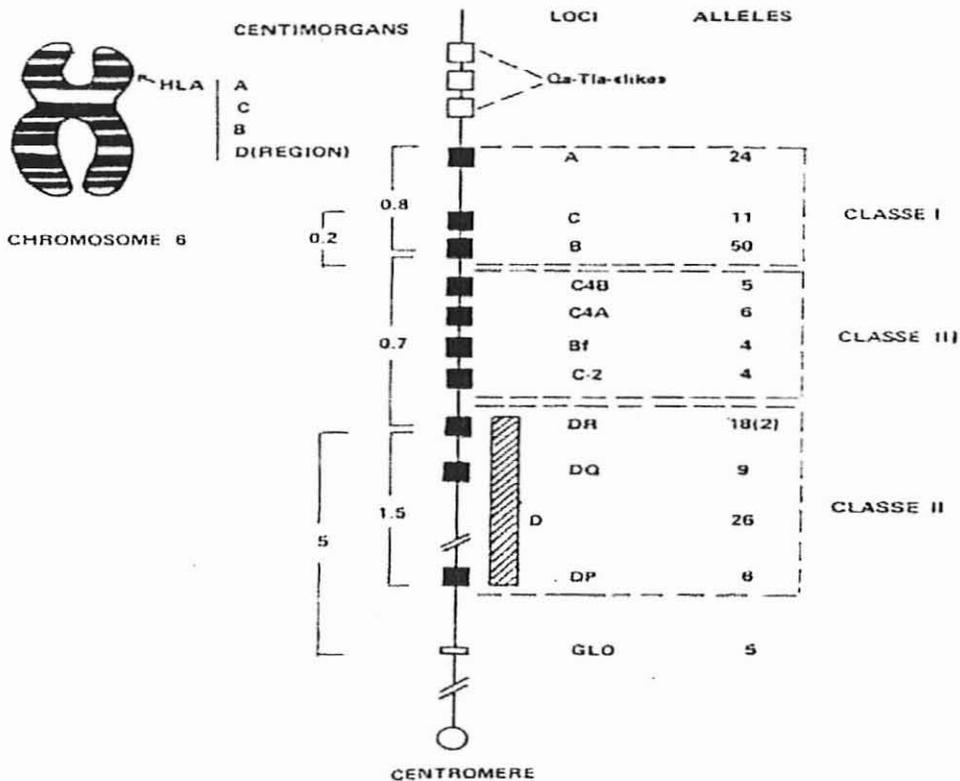


Figure 1 : Le complexe majeur d'histocompatibilité humain.

D'après IMMUNOLOGIE de B. Genetet [1].

**PARTIE II**  
**LE PATIENT IMMUNOSUPPRESSÉ**

De nombreuses situations cliniques sont associées à des états d'immunodépression. Il faut néanmoins distinguer l'immunodépression pathologique (cas du SIDA, des cancers, des hémopathies) de l'immunodépression thérapeutique induite par des agents immunosuppresseurs. Deux situations essentielles conduisent à l'administration d'immunosuppresseurs :

- les maladies auto-immunes (par exemple, la polyarthrite rhumatoïde) où la réaction immunitaire est exagérée,
- les greffes (cellules, tissus, organes) où la réaction immunitaire est indésirable.

## II.1 LES MALADIES AUTO-IMMUNES

### II.1.1 Définition

L'auto-immunité se définit comme l'état d'un organisme dans lequel sont mis en évidence des anticorps (ou auto-anticorps) réagissant avec des antigènes de cet organisme considérés comme étrangers (auto-antigènes).

A côté de l'auto-immunité physiologique contribuant à maintenir l'équilibre du système immunitaire, il existe l'auto-immunité associée à des manifestations pathologiques qui dépendent d'anticorps produits après immunisation, lesquels sont essentiellement des IgG, des IgA et des IgE.

Parfois, l'auto-immunité survient sans être provoquée par des auto-antigènes. Elle est alors due à une déviation fonctionnelle des cellules immunocompétentes.

L'auto-immunité est à l'origine de certaines maladies dites auto-immunes [7].

### II.1.2 Classification des maladies auto-immunes

Les maladies auto-immunes peuvent être classées en maladies spécifiques ou non spécifiques d'organe selon que les auto-antigènes, cibles de ces maladies, sont localisés dans les organes particuliers ou au contraire largement distribués dans tout l'organisme [5].

- Dans les maladies spécifiques d'organe, les organes cibles généralement atteints sont :
  - les glandes thyroïdes (par exemple : *thyroïdite de Hashimoto, maladie de Basedow, myxœdème primitif*);
  - les glandes surrénales (par exemple : *maladie d'Addison*);
  - l'estomac (par exemple : *anémie de Biermer*);
  - le pancréas (par exemple : *diabète sucré insulino-dépendant*).
- Les maladies auto-immunes non spécifiques d'organe atteignent typiquement la peau, le rein, les articulations et le muscle.

Par exemple : *la sclérodermie, le lupus érythémateux disséminé (LED), la polyarthrite rhumatoïde, la dermatomyosite, le syndrome de Sjögren.*

### II.1.3 Mécanismes des lésions immunopathologiques

Ils sont variés et dépendent du type de maladie auto-immune. Quand l'antigène est localisé dans un organe particulier, les lésions sont produites essentiellement par des réactions d'hypersensibilité de type II et des réactions à médiation cellulaire. Dans les maladies auto-immunes non spécifiques d'organe, les dépôts de complexes immuns, localisés dans les sites de filtration sanguine, conduisent à des réactions inflammatoires aiguës qui mettent en jeu l'activation du complément et le recrutement des phagocytes.

### II.1.4 Thérapeutique

Dans le cas des maladies auto-immunes, la thérapeutique immunosuppressive peut être utilisée afin de diminuer la réponse immunitaire. Cependant, du fait de ses effets secondaires,

elle est souvent réservée à des maladies mettant la vie des malades en danger, telles le LED ou la dermatomyosite.

Dans le cadre de certaines maladies auto-immunes (par exemple, la néphrite lupique), quand la fonction d'un organe est complètement perdue, une greffe d'organe (rein) peut être envisagée. Dans ce cas, le traitement immunosuppresseur peut, dans une certaine mesure, protéger l'organe transplanté contre les mécanismes qui avaient provoqué les lésions initiales.

Nous nous en sommes seulement tenus à citer les maladies auto-immunes, car faisant partie du cadre de la thérapeutique immunosuppressive ; elles ne seront plus abordées dans la suite de ce document.

## **II.2 LES GREFFES D'ORGANES**

### **II.2.1 Définition**

L'acte de transplantation consiste à prélever un organe, un tissu ou des cellules chez un individu et à réimplanter le greffon chez un autre individu. L'individu procurant le greffon est appelé le donneur, celui qui en bénéficie le receveur [3].

Les transplantations d'organes solides regroupent :

- le cœur,
- le poumon,
- le foie,
- le rein,
- le pancréas,
- l'intestin.

Les greffes de tissus sont celles :

- de la cornée,
- des valves cardiaques,
- des os,
- du tissu cutané.

Les greffes de cellules concernent :

- les cellules souches hématopoïétiques (de moelle osseuse, sang périphérique ou placentaire)
- les îlots pancréatiques (ou îlots de Langerhans).

Notre étude se limitera, de façon générale, aux transplantations d'organes solides.

### **II.2.2 Indications des greffes d'organes**

La greffe d'organe constitue une procédure thérapeutique lourde et complexe visant à suppléer le fonctionnement d'un organe défaillant. Elle ne prend pas toujours en charge la cause de l'atteinte fonctionnelle [8].

La défaillance fonctionnelle d'organe est le plus souvent la conséquence d'une maladie chronique ayant évolué sur plusieurs mois ou années. Par exemple :

- une néphropathie diabétique évoluant vers l'insuffisance rénale chronique,
- une cardiomyopathie évoluant vers l'insuffisance cardiaque terminale,
- une mucoviscidose évoluant vers l'insuffisance respiratoire.

D'autres fois, elle apparaît dans un contexte aigu. Par exemple :

- l'hépatite fulminante évoluant vers l'insuffisance hépatique terminale,
- l'infarctus du myocarde massif avec insuffisance cardiaque réfractaire.

Plus rarement, il s'agit d'un organe encore fonctionnel avec une ou plusieurs lésions tumorales imposant un geste d'exérèse chirurgicale radical et son remplacement.

Les indications des greffes d'organes solides, ainsi que leur répartition (selon l'organe), en France, en 1998, sont rassemblées dans le tableau qui suit [9] (cf. tableau n°1).

Types de greffes	Indications et répartition des greffes réalisées en 1998
<b>Greffes cardiaques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- les cardiomyopathies dilatées, en règle idiopathiques, parfois secondaires ( infections virales, post-partum, alcoolisme, maladies de système) : 53,1 %.</li> <li>- les cardiomyopathies ischémiques secondaires à une insuffisance coronarienne : 30,1 %.</li> <li>- les cardiopathies valvulaires : 4,7 %.</li> <li>- les échecs de greffe : 1,2 %.</li> <li>- les cardiopathies d'autres causes : 10,9 %.</li> </ul>
<b>Greffes pulmonaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- l'atteinte pulmonaire parenchymateuse : 46,3 %.</li> <li>- la mucoviscidose : 22,0 %.</li> <li>- la BPCO (broncho-pneumopathie chronique obstructive) : 2,4 %.</li> <li>- les autres pathologies : 29,3 %.</li> </ul>
<b>Greffes du bloc coeur-poumon</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eisenmenger et HTAP (hypertension artérielle pulmonaire primitive) : 12,5 %.</li> <li>- la mucoviscidose : 12,5 %;</li> <li>- les autres pathologies : 75,0 %.</li> </ul>
<b>Greffes hépatiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- les cirrhoses : alcoolique (26,9 %), post-hépatite C et B (22,6 %), d'origine biliaire (5,2 %), auto-immune (1,3 %), autres causes (3,3 %).</li> <li>- le carcinome hépatocellulaire et autre tumeur (11,2 %).</li> <li>- cholangite sclérosante (3,1 %).</li> <li>- pathologie métabolique (5,0 %).</li> <li>- atrésie des voies biliaires (5,7 %).</li> <li>- hépatite fulminante ( 6,1 %).</li> <li>- retransplantation et non-fonctionnement primitif du greffon (3,7 %).</li> <li>- autres pathologies (5,9 %).</li> </ul>
<b>Greffes rénales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- glomérulonéphrite chronique ( 35,9 %).</li> <li>- néphropathie interstitielle chronique ( 14,8 %).</li> <li>- polykystoses rénales ( 13,5 %).</li> <li>- autre néphropathie héréditaire ( 4,2 %).</li> <li>- néphropathies mal formatives ( 3,7 %).</li> <li>- néphroangio-sclérose ( 6,1 %).</li> <li>- autres ( 21,8 %).</li> </ul>

<b>Greffes de pancréas</b>	- diabète insulino-dépendant de type 1.
<b>Greffes d'intestin</b>	<i>Encore en phase expérimentale</i> : grêles courts (64 %), diarrhées chroniques intractables (13 %), cancers abdominaux (13 %), pseudo-obstructions intestinales (8 %).

*Tableau n°1 : Indications et répartition des greffes d'organes réalisées en 1998*

Notes :

- La greffe de pancréas permet de suppléer uniquement à l'insuffisance pancréatique endocrine. Elle n'a donc pas d'autre indication que le diabète insulino-dépendant de type 1. Dans le contexte de la greffe d'organe, pour des raisons évidentes de rapport bénéfice/risque, cette alternative à l'insulinothérapie, qui impose un traitement immunosuppresseur au long cours, est en règle générale utilisée chez des patients diabétiques insulino-dépendants au stade des complications macro et micro-angiopathiques avec insuffisance rénale terminale. Elle est le plus souvent réalisée simultanément à la transplantation rénale. Néanmoins, la greffe de pancréas isolé ou la greffe d'îlots représentent un potentiel thérapeutique, en cours d'évaluation, important dans le diabète.

- La transplantation intestinale est encore en phase expérimentale. Le risque de rejet, plus important qu'avec les autres organes, serait diminué quand une transplantation hépatique est associée et il est mieux contrôlé depuis l'arrivée de nouveaux immunosuppresseurs (tels que le tacrolimus). Elle comporte en outre un risque de maladie du greffon contre l'hôte du fait de la richesse lymphoïde de l'intestin grêle. Elle constitue un moyen de suppléance de la fonction de l'intestin grêle pour un sous-groupe bien particulier de malades. Elle ne peut s'envisager que lorsque la nutrition parentérale prolongée rencontre des complications vasculaires, métaboliques ou hépatiques ne permettant pas sa poursuite.

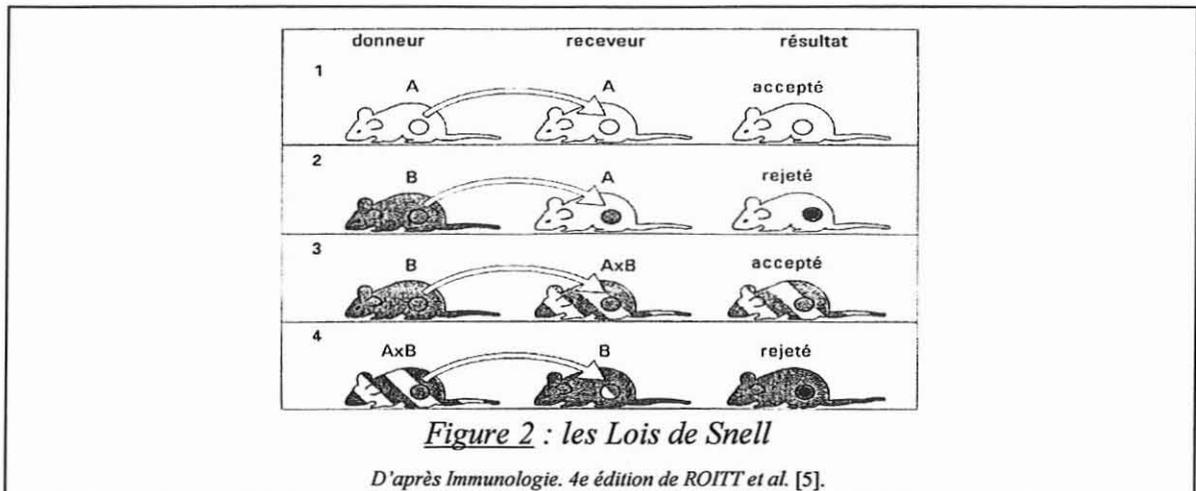
### II.2.3 Le rejet

#### II.2.3.1 Définition

La transplantation se heurte à certaines barrières définies par la disparité génétique entre donneur et receveur.

L'utilisation de souches pures de souris a permis d'énoncer les lois de Snell (cf. figure 2) :

- les greffes syngéniques (ou isogreffes) (receveur et donneur sont de même constitution (jumeaux homozygotes)) ne sont pas rejetées (cas n°1) ;
- les greffes allogéniques (ou allogreffes) (receveur et donneur sont de la même espèce, mais génétiquement différents) sont rejetées (cas n°2) ;
- les greffes d'un parent (B) à un hybride (AxB) sont acceptées (cas n°3) ;
- les greffes d'un hybride (AxB) à un parent (B) sont rejetées (cas n°4).



Les autogreffes, prélevées et greffées sur le même organisme, n'induisent pas de réaction de rejet. De même, les isogreffes entre individus génétiquement identiques, tels que les jumeaux homozygotes, n'expriment pas d'antigènes étrangers par rapport à l'organisme du receveur et n'induisent pas de réaction de rejet.

C'est l'allogreffe, situation habituelle en transplantation clinique, où donneur et receveur sont de la même espèce mais génétiquement différents, qui est source de rejet. Ce rejet est dû à la reconnaissance, par les lymphocytes T, des antigènes d'histocompatibilité étrangers exprimés sur le greffon et à la réaction du système immunitaire du receveur contre ses antigènes.

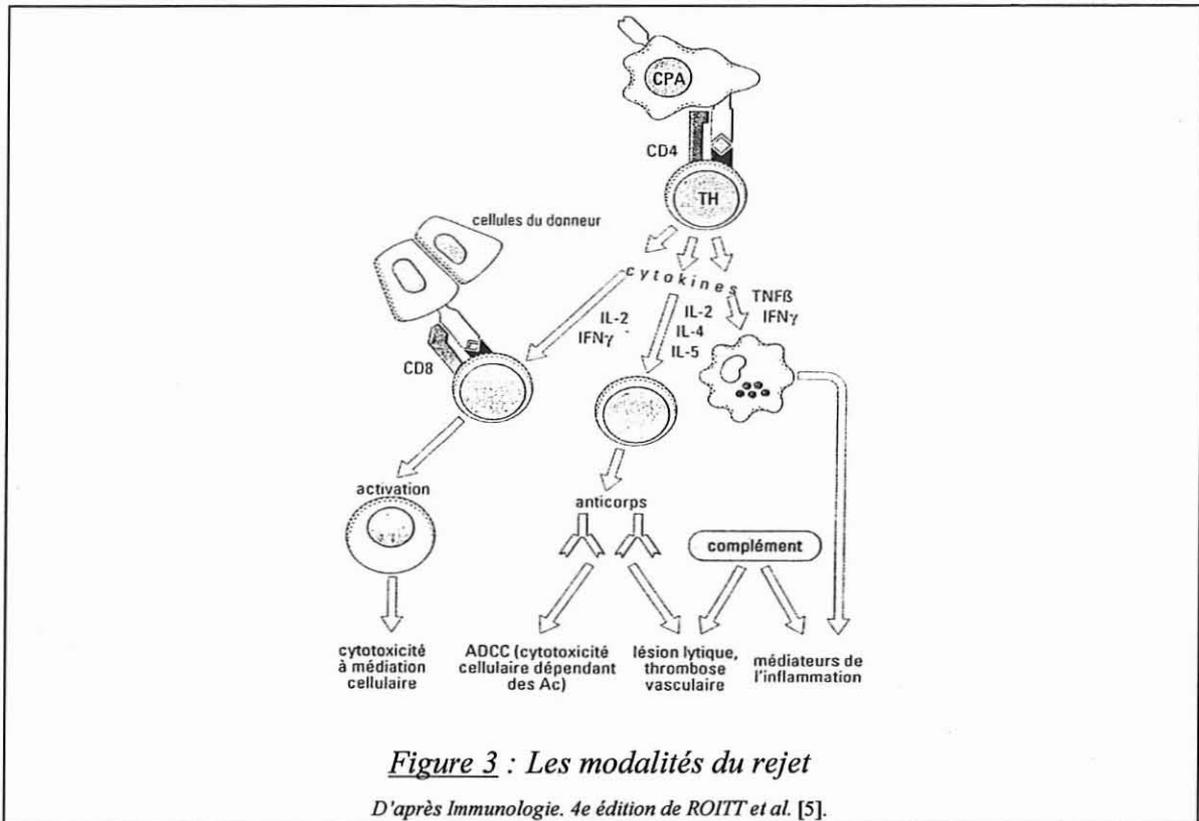
#### II.2.3.2 Mécanismes immunologiques du rejet

Les cellules T auxiliaires (T helper ou Th) sont activées par les cellules présentatrices de l'antigène (CPA) exprimant les molécules de classe II du CMH et libèrent des cytokines [2][5][10] (cf. figure 3) :

- L'IL2 et l'IFN gamma sont nécessaires à l'activation des cellules T cytotoxiques (TC). Ces cellules TC, préalablement sensibilisées aux antigènes de classe I du CMH du greffon, détruisent l'organe.
- L'IL2, l'IL4 et l'IL5 sont impliquées dans l'activation des cellules B. Aussi, la fabrication d'anticorps anti-greffon va permettre la fixation des cellules NK ainsi que celle du complément (libération des composants C3a et C5a) et va entraîner une réaction inflammatoire néfaste pour les tissus greffés.
- Le TNF bêta, associé à l'IFN gamma, agit comme facteur d'activation des macrophages qui infiltrent la greffe et libèrent eux-mêmes des médiateurs de l'inflammation.

Simultanément, les facteurs produits par les lymphocytes T engagés dans la réponse dirigée contre les alloantigènes d'histocompatibilité de classe I concourent à amplifier la réponse dirigée contre les alloantigènes d'histocompatibilité de classe II, et vice-versa.

Les médicaments immunosuppresseurs vont intervenir à différentes étapes de cette cascade d'évènements.



### II.2.3.3 Cinétique de développement du rejet

#### II.2.3.3.1 Le rejet hyper-aigu

Il survient très rapidement, de l'ordre de quelques minutes à quelques heures, chez des malades qui ont des anticorps préformés contre le greffon.

Ces anticorps peuvent être produits à la suite de transfusions sanguines, de grossesses répétées ou du rejet d'une première greffe. Les anticorps contre les antigènes de groupe sanguin ABO peuvent induire un rejet hyper-aigu.

Les anticorps préformés fixent le complément, créant des lésions des cellules endothéliales du greffon, ce qui provoque l'extravasation de cellules et de plasma, ainsi que l'agrégation des plaquettes conduisant à la thrombose des micro-vaisseaux et à l'arrêt de la circulation sanguine.

Ces lésions du rejet hyper-aigu ne sont pas contrôlées par les thérapeutiques immunosuppressives, mais peuvent être évitées par la pratique systématique du typage ABO et du test de cross-match, mettant en présence le sérum du candidat à la greffe avec les lymphocytes T du donneur pour rechercher des anticorps cytotoxiques.

### II.2.3.3.2 *Le rejet aigu*

Il se manifeste au bout de quelques jours voire quelques semaines.

Il est dû à la reconnaissance du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) du donneur par les lymphocytes T du receveur.

Les capillaires du greffon constituent les principales cibles de la réaction immunitaire. Les lésions des capillaires sont provoquées par des mécanismes humoraux (Anticorps circulants) et cellulaires (lymphocytes T cytotoxiques et cellules NK). Les cytokines viennent réguler la réponse inflammatoire, tandis que le système monocytaire/macrophagique vient l'amplifier.

Les agents immunosuppresseurs agissent à différentes étapes, soit pour prévenir, soit pour traiter.

### II.2.3.3.3 *Le rejet chronique*

Il apparaît plusieurs mois ou années après la transplantation.

Il est fonction du degré de disparité génétique entre donneur et receveur (compatibilité avec les antigènes majeurs d'histocompatibilité HLA-A et -B, mais incompatibilité avec les antigènes mineurs HLA-C) et dépend de la mise en place d'un traitement immunosuppresseur. Il serait également corrélé avec la fréquence, l'intensité et la durée des épisodes de rejet aigu, avec l'ischémie froide prolongée, l'âge du donneur, l'hyperlipidémie, l'hypertension artérielle, le diabète.

Cliniquement, le rejet rénal chronique se traduit par une augmentation de la créatinine, une protéinurie et une hypertension artérielle. Le rejet hépatique chronique, quant à lui, induit une cholestase.

Le rejet chronique est volontiers asymptomatique et son diagnostic est surtout histologique, avec des lésions artérielles assez caractéristiques, une fibrose tissulaire et une endartérite oblitérante asphyxiant les tissus.

Il a pour origine différents mécanismes d'action (cytokines, eicosanoïdes, facteurs de croissance...). Le dépôt d'anticorps ou de complexes antigène-anticorps qui lèsent ou activent les cellules endothéliales vasculaires peut déclencher des réactions de réparation inappropriées dans le greffon. Une réaction cellulaire lente ou une rechute de la maladie initiale peuvent aussi créer des lésions dans ce greffon.

Aucun médicament n'est capable de traiter efficacement le rejet chronique et sa rapidité d'évolution dépend de la survie du greffon [3][4][5][11][12][13].

### II.2.3.4 Prévention du rejet

Le but de toute transplantation est d'obtenir la guérison, sinon définitive, la plus durable possible du receveur. Il convient donc de prendre des mesures précises, destinées à prévenir tout rejet de l'organe, et, lorsqu'il survient, de le détecter précocement, de façon à le traiter le plus efficacement possible. D'une manière générale, la réaction de rejet peut être

réduite par une meilleure histocompatibilité et contrôlée par un traitement immunosuppresseur adapté [3][4].

#### II.2.3.4.1 *Compatibilité dans le système ABO*

Les antigènes de groupes sanguins érythrocytaires ABO sont de puissants antigènes de transplantation. Aussi, une transplantation intergroupe sanguin est vigoureusement rejetée par un mécanisme d'immunité humorale. La compatibilité dans le système ABO doit être rigoureusement respectée pour toute transplantation d'organe.

#### II.2.3.4.2 *Compatibilité HLA*

Au sens strict, deux individus sont dits HLA compatibles seulement lorsqu'ils possèdent les mêmes allèles HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ, -DP. Cependant les exigences diffèrent selon le type de greffe [6].

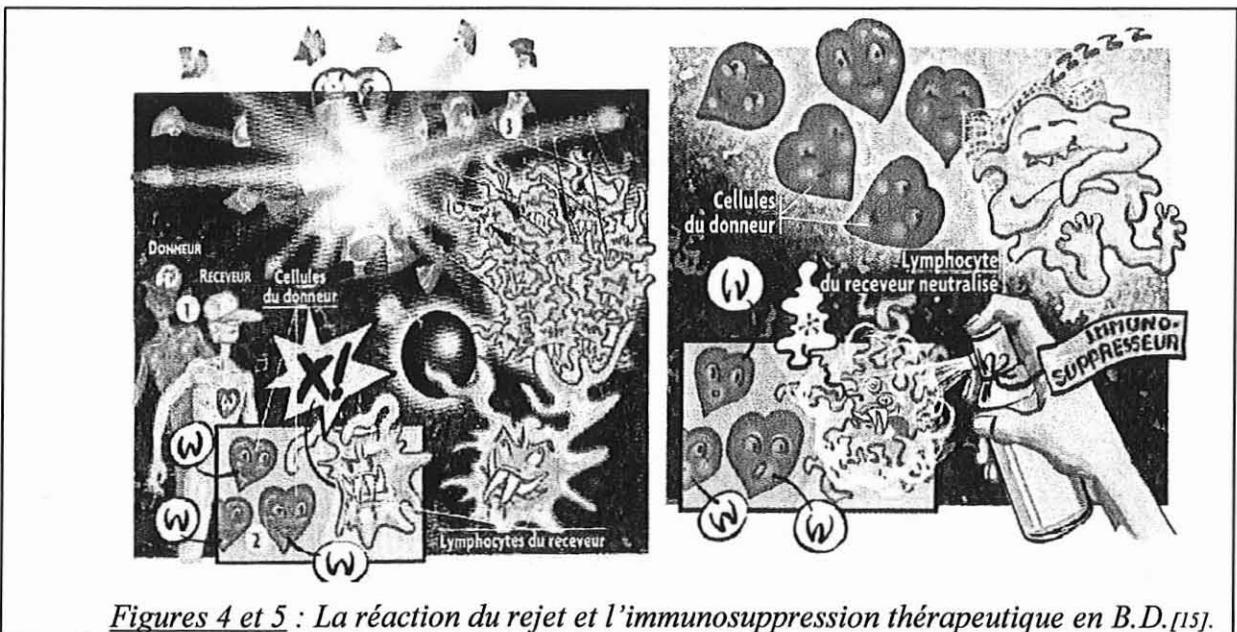
#### II.2.3.4.3 *Recherche d'anticorps de rejet ou anticorps anti-HLA (cross-match)*

Certains receveurs possèdent dans leur sérum, des anticorps anti-HLA susceptibles d'induire un rejet de greffe. L'acquisition de tels anticorps est en général secondaire à des immunisations antérieures par des transfusions sanguines, des grossesses hétéro-spécifiques ou des greffes antérieures. La présence de tels anticorps contre-indique formellement la pratique d'une transplantation d'organe [14].

Il faut néanmoins signaler la pratique contrôlée de transfusions préalables à la greffe qui limite les risques de rejet (voir l'immunosuppression spécifique, partie II, chapitre 3.2).

#### II.2.3.4.4 *Traitements immunosuppresseurs*

Ces traitements sont administrés pour prévenir le rejet de greffe, mais aussi pour le traiter lorsqu'il survient.



Figures 4 et 5 : La réaction du rejet et l'immunosuppression thérapeutique en B.D. [15].

### II.3 LES TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS UTILISÉS EN TRANSPLANTATION D'ORGANES

Les traitements immunosuppresseurs peuvent être classés en deux grandes catégories selon qu'ils sont ou non spécifiques d'antigène. L'immunosuppression non spécifique atténue ou supprime l'activité du système immunitaire quel que soit l'antigène. Par exemple, l'irradiation X à forte dose empêche bien le rejet mais elle abolit l'immunité antimicrobienne. La plupart des traitements non spécifiques utilisés actuellement sont relativement spécifiques pour le système immunitaire ou tout au moins utilisés dans des conditions qui favorisent une certaine sélectivité.

Le traitement idéal consisterait à inactiver les seuls clones de lymphocytes spécifiques des antigènes du donneur, en laissant tous les autres clones intacts de façon à éviter les infections et les effets secondaires. La recherche d'une telle immunosuppression spécifique demeure la « quête du Graal » des transplantateurs [5][16].

#### II.3.1 L'IMMUNOSUPPRESSION NON-SPECIFIQUE

L'immunosuppression non spécifique peut contrôler la réaction du rejet.

##### II.3.1.1 Classification

↳ On peut classer les agents immunosuppresseurs selon leur sélectivité ou non.

Ainsi, certains agents immunosuppresseurs sont non sélectifs et entraînent une dépression de toutes les populations lymphocytaires. Ce sont, par exemple :

- l'azathioprine
- les corticoïdes

D'autres agents présentent une sélectivité sur les lymphocytes. Ce sont, par exemple :

- la ciclosporine,
- le tacrolimus,
- le mycophénolate mofétil,
- les anticorps mono- et poly-clonaux

↳ On peut également classer les immunosuppresseurs selon leur origine [17] :

- Physique (pour mémoire) (cf. tableau n°2),
- Chimique (cf. tableau n°3),
- Biologique (cf. tableau n°4).

<b>Tableau n° 2 : Immunosuppresseurs physiques (pour mémoire)</b>
Irradiation : X, U.V
Échanges plasmatiques.
Immuno-adsorption

<i>Tableau n° 3 : Immunosuppresseurs chimiques</i>		
Ligands des immunophilines	Inhibiteurs de la calcineurine (inhibiteurs de la sécrétion de IL2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciclosporine, <b>SANDIMMUN®</b> <b>NEORAL®</b></li> <li>• tacrolimus (FK 506), <b>PROGRAF®</b></li> </ul>
	Non inhibiteurs de la calcineurine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rapamycine, (ou sirolimus)</li> </ul>
Corticostéroïdes	Inhibiteurs d'un facteur (facteur NF-KB) de la transcription de nombreuses cytokines	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prednisone, <b>CORTANCYL®</b></li> <li>• méthylprednisolone, <b>MEDROL®</b> <b>SOLUMEDROL®</b></li> <li>• prednisolone, <b>SOLUPRED®</b></li> </ul>
Inhibiteurs de la synthèse d'ADN	Inhibiteurs de la biosynthèse des purines	<ul style="list-style-type: none"> <li>• azathioprine, <b>IMUREL®</b></li> <li>• mycophénolate mofétil, <b>CELLCEPT®</b></li> <li>• mizoribine, <b>BREDININ®</b></li> </ul>
	Inhibiteurs de la biosynthèse des pyrimidines	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bréquinar de sodium</li> </ul>

<i>Tableau n° 4 : Immunosuppresseurs biologiques</i>		
Sérums antilymphocytaires polyclonaux	Immunoglobulines antilymphocytaires de cheval	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>LYMPHOGLOBULINE®</b></li> </ul>
	Immunoglobulines antilymphocytaires de lapin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>THYMOGLOBULINE®</b></li> </ul>
Anticorps monoclonaux	Anticorps anti-CD3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• muromonab-CD3, <b>ORTOCLONE OKT3®</b></li> </ul>
	Anticorps anti-récepteur de l'IL-2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• basiliximab, <b>SIMULECT®</b></li> <li>• daclizumab, <b>ZENAPAX®</b></li> <li>• inolimomab, <b>LEUKOTAC®</b></li> </ul>

Notes :

- Les sérums antilymphocytaires polyclonaux sont des solutions purifiées d'immunoglobulines obtenues par hyperimmunisation de cheval avec des lymphocytes de thymus et de canal thoracique humains ou de lapin avec des thymocytes humains.
- Les anticorps monoclonaux sont des immunoglobulines produites par des clones de cellules hybrides obtenus par fusion de cellules spléniques de souris sensibilisées contre l'antigène donné et de cellules d'un myélome murin non sécrétant. Ces hybridomes présentent donc deux propriétés, celle de produire des anticorps de la spécificité choisie et celle de les synthétiser en de très grandes quantités. De nombreux sérums antilymphocytaires monoclonaux sont encore à l'étude. On peut citer, entre autre, l'odulimomab, l'enlimomab, l'anti-LFA1, l'anti-CD2, l'anti-CD4... (Notons que la terminaison « mab » de chaque DCI signifie « monoclonal antibody »).
- Les immunosuppresseurs physiques ne sont plus utilisés dans le cadre de la transplantation d'organes.

II.3.1.2 Description

Chacun des immunosuppresseurs utilisés en transplantation d'organes est décrit successivement [2][12][20][21][22][23]:

- Ciclosporine [24][25][26]
- Tacrolimus [11]
- Rapamycine
- Corticostéroïdes [27]
- Azathioprine [28][29]
- Mycophénolate mofétil [30]
- Mizoribine
- Bréquinar de sodium
- Sérums antilymphocytaires polyclonaux [31][32]
- Muromonab-CD3 [33]
- Basiliximab [34]
- Daclizumab [35]
- Inolimomab

Le mécanisme d'action des différents immunosuppresseurs est illustré dans la figure suivante (cf. figure 6).

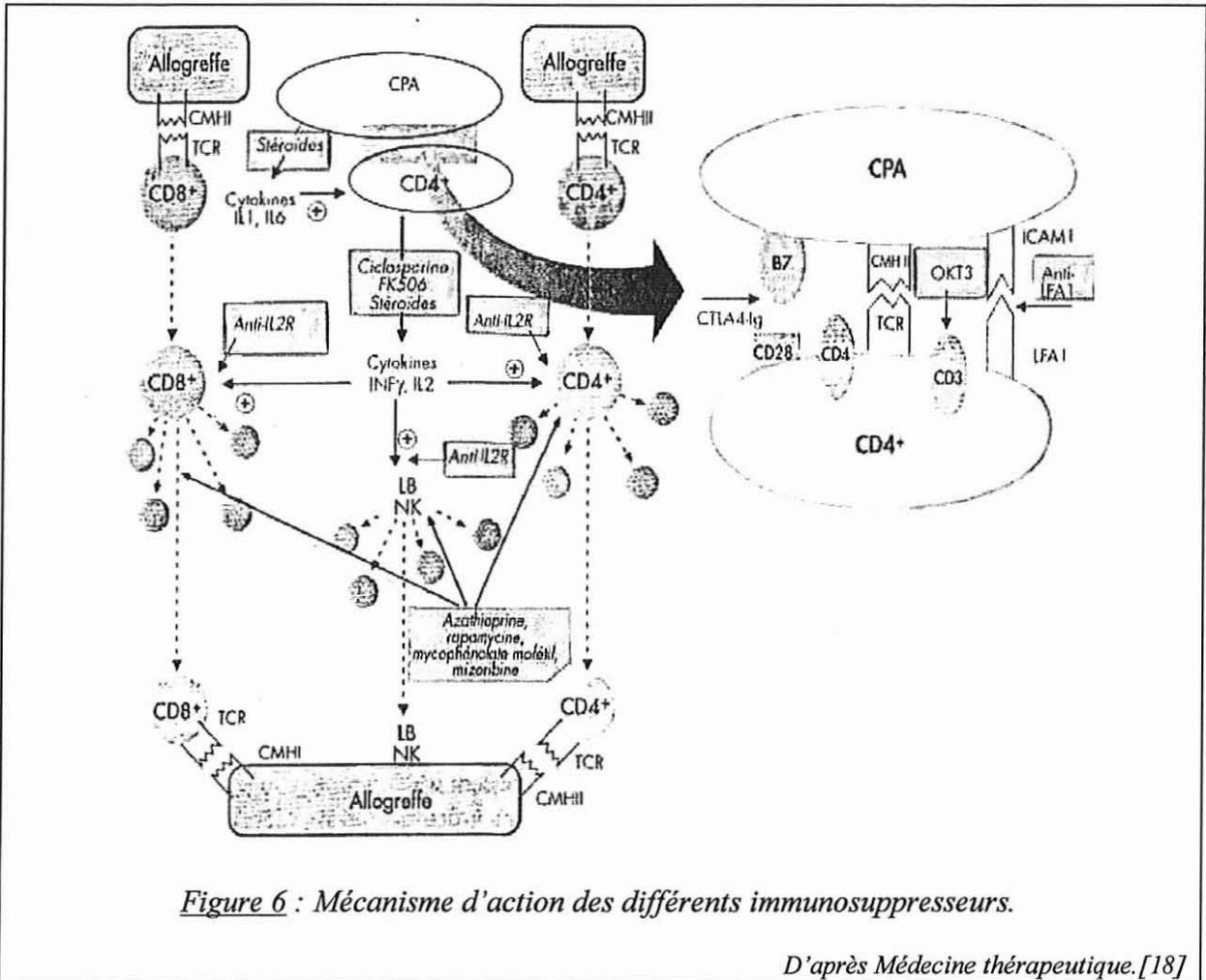


Figure 6 : Mécanisme d'action des différents immunosuppresseurs.

D'après Médecine thérapeutique. [18]

### II.3.1.2.1 La ciclosporine

Dispensation en officine de ville depuis le 15 novembre 1999  
 Prescription initiale hospitalière d'une durée de 6 mois.  
 Renouvellement par le médecin de ville généraliste ou spécialiste

#### Présentation

**SANDIMMUN®** : formulation initiale commercialisée en 1983.

- capsules à 25mg, 50mg, 100mg.
- solution buvable à 100mg/ml.
- solution injectable à 50mg/ml (forme réservée à l'usage hospitalier).

**NEORAL®** : microémulsion de ciclosporine commercialisée en 1995, permettant une meilleure absorption, une diminution de la variabilité inter et intra-individuelle et donc une meilleure maîtrise de la ciclosporinémie. Une meilleure appréciation du niveau d'immunosuppression diminue ainsi les risques de surdosage (toxicité, infection) et de sous-dosage (rejet).

- capsules molles à 10 mg, 25mg, 50mg, 100mg.
- solution buvable à 100mg/ml.

#### Mécanisme d'action

La ciclosporine utilisée, depuis les années 80 en thérapeutique, est la cyclosporine A, isolée en 1970 d'une souche fongique, le *Tolipocladium inflatum*.

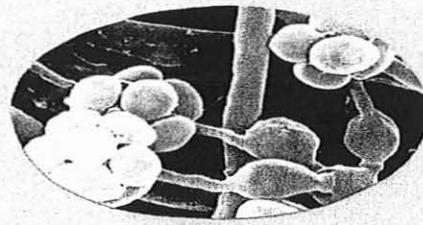


Figure 7 : *Tolipocladium inflatum* (D'après Science et Vie Junior.[15])

Ce polypeptide cyclique, d'origine fongique et de 11 acides aminés, nécessite, pour être actif, la fixation à une protéine réceptrice de la famille des immunophilines, la cyclophiline. Le complexe ciclosporine-cyclophiline va, dans un deuxième temps, se fixer sur une phosphatase, appelée calcineurine, dont il bloquera l'activité enzymatique. Il s'ensuit une inhibition de la production de diverses cytokines (interleukines 2, 3, 4, interféron gamma, TNF alpha) avec une suppression de l'activation des cellules T.

#### Utilisation

La ciclosporine, associée à l'azathioprine et à la méthylprednisolone, constitue la base des protocoles immunosuppresseurs utilisés actuellement. Elle est utilisée dans la prévention et le traitement du rejet de greffes d'organes (foie, rein, cœur, moelle osseuse).

Elle est introduite, en période péri-opératoire à la dose de 2 à 5 mg/kg/j en perfusion continue. Le relais par voie orale se fait, dès que possible, à raison de 6 à 15mg/kg/j répartis en 2 à 3 prises avec décroissance progressive vers des doses d'entretien comprises entre 2 et 8 mg/kg/j. Les doses sont ensuite adaptées en fonction de la ciclosporinémie et de la tolérance.

Effets secondaires  
et surveillance

La néphrotoxicité de la ciclosporine est l'effet indésirable majeur. Il est directement responsable d'une hypertension artérielle associée à une stimulation du système rénine-angiotensine et du système sympathique. De plus, cette HTA peut être majorée par la rétention hydrosodée induite par les corticoïdes.

La mesure régulière de la pression artérielle est donc un élément essentiel de la surveillance du transplanté.

Par ailleurs, les interactions médicamenteuses de la ciclosporine étant nombreuses, la bio-disponibilité par voie orale étant mauvaise (toutefois meilleure avec NEORAL® (micro-émulsion), que SANDIMMUN®), une surveillance étroite de la ciclosporinémie s'impose (fourchette thérapeutique comprise entre 100 et 300 mg/ml de sang total).

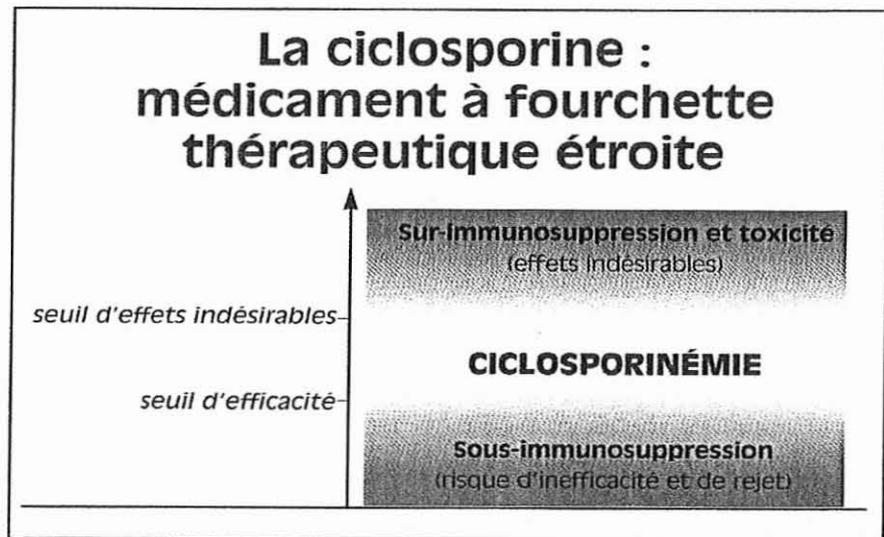


Figure 8 (D'après le guide pratique d'utilisation ; Novartis pharma).

Les autres effets secondaires regroupent :

- une fréquente hyperplasie gingivale nécessitant une hygiène bucco-dentaire stricte,
- un hirsutisme gênant chez la femme demandant des soins esthétiques,
- des perturbations biologiques : hyperuricémie, hyperlipidémie, hyperkaliémie, hypomagnésémie, anomalies hépatiques ,
- une atteinte neurologique périphérique fréquente, surtout en cas de surdosage (tremblements, paresthésies),
- une neurotoxicité avec crises convulsives plus rare (toujours accompagnée d'une hypomagnésémie).

Quant à l'augmentation des risques infectieux et néoplasiques (lymphomes malins non hodgkiniens, sarcomes de Kaposi, épithéliomes spino-cellulaires cutanés), elle est plus en relation avec le niveau global d'immunosuppression que du fait de la ciclosporine

<p>Interactions médicamenteuses</p>	<p>Le métabolisme de la ciclosporine par le cytochrome P450 permet d'expliquer les nombreuses interférences médicamenteuses entraînant d'éventuels sous-dosages (risque de rejet) ou surdosages (toxicité rénale).</p> <p>Les inhibiteurs enzymatiques augmentent la ciclosporinémie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• les <u>macrolides</u> : érythromycine, clarithromycine, josamycine, midécamycine, roxithromycine</li> <li>• les <u>antifongiques imidazolés</u> : kétoconazole, itraconazole, fluconazole)</li> <li>• les <u>inhibiteurs calciques</u> : diltiazem, nifédipine, vérapamil</li> <li>• les <u>corticoïdes</u> : méthylprednisolone IV</li> <li>• les <u>antiarythmiques</u> : amiodarone</li> <li>• les <u>anti-ulcéreux gastriques (anti-H2)</u> : cimétidine (à partir de 800mg/j).</li> </ul> <p>Les inducteurs enzymatiques diminuent la ciclosporinémie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• les <u>antituberculeux</u> : rifampicine, rifabutine</li> <li>• les <u>anticonvulsivants</u> : phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne, primidone</li> <li>• les <u>sulfamides antiinfectieux</u> : triméthoprim, seul ou en association</li> <li>• les <u>antifongiques</u> : <u>griséofulvine</u>.</li> </ul> <p>D'autres médicaments peuvent entraîner une néphrotoxicité additive :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• les <u>antifongiques</u> : <u>l'amphotéricine B</u> (voie IV)</li> <li>• les <u>aminosides</u> : gentamicine, tobramycine, amikacine</li> <li>• les <u>sulfamides antiinfectieux</u> : triméthoprim, seul ou en association</li> <li>• les <u>AINS</u></li> <li>• les diurétiques <u>thiazidiques</u></li> </ul> <p>D'autres effets indésirables sont aggravés par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• les diurétiques <u>hyperkaliémiants</u> et les sels de potassium (hyperkaliémie)</li> <li>• un <u>inhibiteur calcique</u>, la <u>nifédipine</u> (hypertrophie gingivale)</li> <li>• les <u>statines</u> et un antigoutteux, la <u>colchicine</u> (myalgie, élévation des CK).</li> </ul>
<p>Précautions d'emploi</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Déconseiller le jus de pamplemousse (la naringénine contenue dans le jus de pamplemousse inhiberait le cytochrome P450 qui intervient dans le métabolisme intestinal de la ciclosporine).</li> <li>- Limiter l'apport de potassium d'origine alimentaire (ex.bananes).</li> <li>- Conserver le médicament à l'abri de la lumière et de la chaleur (moins de 30°C).</li> <li>- Conseiller de prendre la solution buvable de ciclosporine avant le repas et dans les mêmes conditions d'horaire par rapport au repas. Elle doit être diluée dans un récipient en verre avec une boisson froide (chocolat, lait, cola, jus de fruits, excepté le jus de pamplemousse et l'eau). Après utilisation, la pipette doit être essuyée avec un mouchoir en papier propre et non être rincée.</li> </ul>

*Note : Au Centre Hospitalier Universitaire de Nancy-Brabois, 97% des patients greffés rénaux sous ciclosporine sont sous Néoral®. Les 3% des patients sous Sandimmun ® n'ont pas changé de formulation pour des raisons, la plupart du temps, psychologiques.*

<i>II.3.1.2.2 Le tacrolimus (FK 506)</i>	
Réservé à l'usage hospitalier	
Présentation	<p><b>PROGRAF®</b> (AMM 1995).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gélules à 0,5mg, 1mg, 5mg</li> <li>• solution injectable pour perfusion IV à 5mg/1ml</li> </ul>
Mécanisme d'action	<p>Isolé à partir de cultures de <i>Streptomyces tsukubaensis</i>, le tacrolimus est un macrolide dont le mode d'action est proche de celui de la ciclosporine, mais d'activité 100 fois supérieure. Pour le tacrolimus, l'immunophiline, protéine de fixation endogène spécifique, s'appelle FK506 binding-proteins (FKBP).</p> <p>Le complexe FKBP-tacrolimus va interagir avec la calcineurine, en s'y fixant, et va entraîner l'inhibition de son activité phosphatase, calmoduline-dépendante.</p> <p>Cette fixation interfère avec les voies de transduction conduisant à l'activation des cellules T. Ainsi, le tacrolimus inhibe la formation des lymphocytes cytotoxiques, principalement responsables du rejet du greffon. Il bloque la synthèse de lymphokines (IL2, IL3, IL4, IFN gamma) ainsi que l'expression du récepteur à l'IL2 (cytokine essentielle pour la croissance et la prolifération des lymphocytes). Il empêche ainsi les cellules T auxiliaires d'intervenir en réponse aux antigènes étrangers.</p> <p>Quant aux lymphocytes B, le tacrolimus inhibe également leur activation, en partie grâce à son action sur les cellules T, mais aussi en bloquant directement la transcription du gène TNF alpha.</p>
Utilisation	<p>Le tacrolimus est administré, en association avec des corticoïdes avec ou sans azathioprine, dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• la prévention du rejet du greffon au décours de la transplantation rénale et hépatique;</li> <li>• le traitement du rejet rebelle corticorésistant après transplantation d'organes.</li> </ul> <p>Par voie IV, les doses varient de 0,01 à 0,10 mg/kg/j en perfusion continue sur 24 heures.</p> <p>Par voie orale, elles varient de 0,10 à 0,30 mg/kg/j en deux prises quotidiennes.</p> <p>La voie IV ne sera utilisée que dans l'impossibilité absolue d'utiliser la voie orale.</p>
Effets secondaires et surveillance	<p>Les principaux effets secondaires font l'objet d'une surveillance accrue.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ néphrotoxicité (augmentation de la créatininémie et de</li> </ul>

	<p>l'azotémie, diminution de la diurèse);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ hyperglycémie;</li> <li>▪ effets sur le système nerveux central : tremblements, paresthésies, céphalées, insomnie ;</li> <li>▪ HTA modérée ;</li> <li>▪ hyperkaliémie ;</li> <li>▪ troubles digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales;</li> <li>▪ troubles hépatiques : résultats anormaux des tests fonctionnels hépatiques;</li> <li>▪ infections : la sensibilité aux infections (virales, bactériennes, parasitaire), généralisées ou localisées, est augmentée.</li> </ul>
<p>Interactions médicamenteuses</p>	<p>Le tacrolimus étant un puissant inhibiteur enzymatique du cytochrome P450, de nombreuses interactions médicamenteuses en découlent.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'association avec la ciclosporine est contre-indiquée en raison d'un allongement de la demi-vie de la ciclosporine par compétition enzymatique, ce qui majore d'autant les risques de néphrotoxicité.</li> <li>• L'association avec des inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine) diminuent les taux circulants de tacrolimus, par accélération de son métabolisme et entraînent un risque de rejet.</li> <li>• L'association avec des inhibiteurs enzymatiques (imidazolés (fluconazole, itraconazole, kétoconazole), macrolides (clarithromycine, érythromycine), nicardipine, danazol augmentent les taux circulants de tacrolimus par inhibition de son métabolisme et entraîne un risque d'infection accrue.</li> <li>• Aussi, l'association avec des diurétiques hyperkaliémifiants ou des sels de potassium majore l'hyperkaliémie.</li> <li>• Enfin, l'association avec le melphalan, les aminosides ou l'amphotéricine B (par voie IV) majore la néphrotoxicité déjà induite par le tacrolimus.</li> </ul>
<p>Précautions d'emploi</p>	<p>Les gélules doivent être avalées avec un liquide (eau de préférence), à jeun ou au moins 1 heure avant ou 2 à 3 heures après un repas pour améliorer l'absorption du tacrolimus.</p>

### II.3.1.2.3 La rapamycine (ou sirolimus)

Réservé à l'usage hospitalier

Mécanisme d'action	<p>Macrolide produit par <i>Streptomyces hydropiscus</i>, la rapamycine possède une structure proche du tacrolimus, mais son mécanisme d'action est très différent et son action immunosuppressive est plus intense.</p> <p>La rapamycine forme un complexe avec la même immunophiline (la protéine FKBP) que le tacrolimus, puis va se fixer aux protéines cytoplasmiques (RAFT et FRAP). Ainsi, la rapamycine va empêcher l'IL2 d'exercer ses effets au niveau de la cellule cible en inhibant la transduction intracellulaire du signal qui en résulte, ce qui conduit à la suppression de l'activation des cyclines par les CDK (cycline-dependent kinases) et donc à la progression du cycle cellulaire.</p>
Utilisation	<p>Comme la ciclosporine et le tacrolimus, la rapamycine sera indiquée pour prévenir le rejet de greffe. Elle peut être associée à la ciclosporine, mais pas au tacrolimus dont elle pourrait inhiber l'effet.</p>
Effets secondaires et surveillance	<p>Ses principaux effets indésirables sont la thrombopénie, la leucopénie et l'augmentation du cholestérol dans le plasma.</p>

### II.3.1.2.4 Les corticostéroïdes

Dispensation en officine de ville.

Sauf MEDROL 32mg® et SOLUMEDROL500mg®, réservés à l'usage hospitalier.

Présentation	<p>prednisone ↳CORTANCYL®, comprimés à 1mg, 5mg, 20mg.</p> <p>méthylprednisolone ↳MEDROL® - comprimés sécables à 4mg, 16mg. - comprimés sécables à 32mg (réservé à l'usage hospitalier).</p> <p>↳SOLUMEDROL® - lyophilisat et solution pour usage parentéral à 20mg/2ml, 40mg/2ml, 120mg/2ml. - lyophilisat et solution pour usage parentéral à 500mg/8ml (réservé à l'usage hospitalier).</p> <p>prednisolone ↳SOLUPRED® - comprimés effervescents à 5mg et 20mg - solution buvable à 1 mg/ml.</p>
Mécanisme d'action	Ils agissent en inhibant la prolifération des cellules T, et la transcription de plusieurs cytokines : les interleukines 1, 2, 3 et 6, TNFalpha (tumor necrosis factor), IFN gamma.
Utilisation	<p>Les corticoïdes constituent la base des traitements préventifs et curatifs du rejet aigu de greffe.</p> <p>La dose initiale est généralement de 1 mg/kg dès le premier jour de la greffe, puis les doses sont rapidement diminuées jusqu'à l'obtention d'une posologie comprise entre 5 et 20 mg/j.</p> <p>Compte tenu des effets secondaires bien connus, la corticothérapie est très fréquemment arrêtée au troisième mois après la transplantation.</p>
Effets secondaires et surveillance	<p>La surveillance du traitement repose essentiellement sur la recherche des nombreuses complications de la corticothérapie au long cours et à forte dose qui sont nombreuses :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- infectieuses (bactériennes, virales, fongiques, parasitaires)</li> <li>- gastriques (gastrite, ulcère gastro-duodéal)</li> <li>- cardiovasculaires (HTA, rétention hydrosodée)</li> <li>- métaboliques ( déséquilibre lipidique, diabète)</li> <li>- ioniques ( hypokaliémie)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- osseuses (ostéoporose, ostéonécrose aseptique de la tête fémorale, retard de croissance chez l'enfant)</li> <li>- cutanées (vergetures, acné, retard à la cicatrisation, hirsutisme)</li> <li>- ophtalmologiques (cataracte, glaucome chronique)</li> <li>- diverses (fonte musculaire, fragilité capillaire, troubles psychiatriques).</li> </ul>
Précautions d'emploi	<p>Pour prévenir certaines de ces complications, cette corticothérapie peut être associée à des mesures diététiques et des traitements préventifs adaptés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un traitement antibiotique à large spectre, de type BACTRIM®, pour prévenir les infections opportunistes à <i>Pneumocystis carinii</i></li> <li>- un traitement anti-acide et/ou anti-H2</li> <li>- un régime désodé, un inhibiteur calcique</li> <li>- un régime pauvre en glucides et en lipides, enrichi en protéines et en potassium</li> <li>- une supplémentation en calcium, fluor et vitamine D.</li> </ul>

<i>II.3.1.2.5 L'azathioprine</i>	
Dispensation en officine de ville.	
Présentation	<b>IMUREL®</b> , 50 mg comprimés sécables (AMM 1967).
Mécanisme d'action	L'azathioprine est un dérivé de la 6-mercaptopurine agissant comme un inhibiteur compétitif de l'hypoxanthine-guanine-phospho-ribosyl transférase. Ce médicament bloque donc la synthèse des bases puriques de l'ARN et de l'ADN inhibant ainsi la prolifération lymphocytaire et la prolifération de l'interleukine 2.
Utilisation	L'azathioprine, associée aux corticoïdes et à la ciclosporine, constitue le traitement prophylactique conventionnel du rejet après transplantation.  Elle est administrée à des doses variant entre 1 et 5 mg/kg /jour en fonction de la tolérance au traitement.
Effets secondaires et surveillance	Les effets secondaires sont essentiellement hématopoïétiques (leucopénie, thrombopénie, anémie). Plus rarement, le traitement peut se compliquer d'atteintes hépatiques (hépatite cholestatique, péliose).  La surveillance repose principalement sur la numération formule sanguine dont les anomalies conduisent à l'adaptation de dose, voire à l'arrêt du traitement.
Interactions médicamenteuses	La prise d'allopurinol (ZYLORIC®), inhibiteur de la xanthine oxydase, ralentit l'élimination de la 6-mercaptopurine et aggrave le risque d'aplasie médullaire.
Précautions d'emploi	Il est conseillé de prendre ce médicament au cours des repas, afin d'éviter les troubles gastro-intestinaux. D'autre part, les comprimés doivent être manipulés avec précaution, le moins possible avec les mains.  Une contraception est nécessaire chez la femme en période d'activité génitale.

### II.3.1.2.6 *Le mycophénolate mofétil*

Réservé à l'usage hospitalier.

Présentation	<p><b>CELLCEPT®(AMM 1996)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gélules à 250 mg.</li> <li>• comprimés à 500 mg.</li> </ul>
Mécanisme d'action	<p>Le mycophénolate mofétil est un inhibiteur réversible et non compétitif de l' inosine mono-phosphate déshydrogénase. Il inhibe la synthèse de la guanosine mono-phosphate et par conséquent celle de la guanosine di- et tri-phosphate. Il bloque ainsi la synthèse des purines de novo. Cette voie de synthèse de l'ADN est préférentielle dans les lymphocytes, ce qui explique l'action antiproliférative du mycophénolate mofétil sur les cellules lymphocytaires. En bloquant les réponses des lymphocytes B et T, en inhibant la formation d'anticorps et la génération de cellules T cytotoxiques, cet antimétabolite trouve son efficacité dans la prévention du rejet d'allogreffe d'organe.</p> <p>Quant à son efficacité sur le traitement du rejet déclaré, elle ne s'explique pas par son action sur la synthèse de novo des purines, puisque les cellules T sont déjà activées et présentes sur place dans le greffon. Des études montrent que ce médicament diminuerait l'adhésion non spécifique des lymphocytes activés sur les cellules endothéliales et donc le recrutement des lymphocytes sur le site du rejet aigu.</p>
Utilisation	<p>Le mycophénolate mofétil est indiqué, en association avec la ciclosporine (ou le tacrolimus) et les corticoïdes (prednisolone), dans la prévention du rejet aigu de greffe de rein. Il est également utilisé en cas de rejet aigu ou chronique de greffe de foie, de pancréas et de cœur.</p> <p>Le traitement doit débuter dans les 72 heures suivant la greffe.</p> <p>La dose usuelle, par voie orale, chez l'adulte, est de 2 g par jour en 2 prises à prendre à jeun.</p>
Effets secondaires et surveillance	<p>Les principaux effets indésirables sont : diarrhée, sepsis et vomissements. En outre, il apparaît que certaines infections surviennent avec une fréquence accrue (en particulier infection à CMV ou à levures telles candidoses, aspergilloses).</p>
Précautions d'emploi	<p>Une contraception est nécessaire chez la femme en période d'activité génitale.</p> <p>La prise à jeun est recommandée.</p> <p>Il est conseillé de conserver le médicament à l'abris de la lumière et de la chaleur (moins de 30°C).</p>

<i>II.3.1.2.7 La mizoribine</i>	
Sous ATU (autorisation temporaire d'utilisation)	
Présentation	<b>BREDININ®</b> , comprimés dosés à 25 et 50 mg.
Mécanisme d'action	Apparentée aux acides nucléiques, cette substance de la famille des imidazolés, agit en bloquant la prolifération lymphocytaire.
Utilisation	Elle est utilisée dans l'inhibition de rejet dans les transplantations rénales à la posologie de 1 à 3 mg/kg/jour.

<i>II.3.1.2.8 Le bréquinar de sodium</i>	
Réservé à l'usage hospitalier	
Sans AMM.	
Mécanisme d'action	Inhibiteur de la synthèse de la pyrimidine, il bloque la prolifération des lymphocytes T et B.
Utilisation	Le bréquinar est utilisé dans la prévention et le traitement des épisodes de rejet de greffe.

### II.3.1.2.9 Les sérums antilymphocytaires polyclonaux

Réservés à l'usage hospitalier

Présentation	<b>LYMPHOGLOBULINE®</b> (AMM 1986), Immunoglobulines de cheval antilymphocytes humains : Solution injectable IV à 100mg/5ml.	<b>THYMOGLOBULINE®</b> (AMM 1984), Immunoglobulines de lapin antilymphocytes humains : Poudre pour perfusion, flacon à 25mg
Mécanisme d'action	En reconnaissant les lymphocytes humains, les anticorps anti-lymphocytes induisent une lyse dépendant du complément, ce qui aboutit à la destruction des lymphocytes circulants.	
Utilisation	Les globulines antilymphocytaires sont en général prescrites en association aux corticoïdes et aux autres immunosuppresseurs qui sont ensuite poursuivis seuls.	
	La LYPHOGLOBULINE® est utilisée dans : - la prévention du rejet, à la dose de 10mg/kg/jour pendant 1 à 3 semaines, - le traitement des crises de rejet aigu et de la réaction aiguë du greffon contre l'hôte, à la dose de 10 à 20 mg/kg/jour jusqu'à disparition des signes cliniques et biologiques.	La THYMOGLOBULINE® permet la continuation du traitement par les globulines anti-lymphocytaires dans le cas où la LYPHOGLOBULINE® serait inefficace ou contre-indiquée, notamment en cas d'intolérance ou d'immunisation préalable aux protéines équine, en cas de transplantation rénale ou cardiaque et de corticorésistance. Elle est utilisée à des doses variant de 1,5 à 2,5 mg/kg/jour pendant quelques jours à 2 ou 3 semaines, selon l'indication.
Effets secondaires et surveillance	Les effets indésirables sont les risques : - de réaction allergique (hypotension, urticaire, voire choc anaphylactique qui contre-indique toute nouvelle administration), - de maladie sérique (avec fièvre, urticaire, arthrite, et thrombopénie vers la fin de la première semaine) qui pourrait conduire à l'arrêt du traitement, - de thrombopénie en début de traitement (avec la LYPHOGLOBULINE®), qui nécessite une réduction de posologie. La surveillance biologique quotidienne, avec numération des érythrocytes, plaquettes, leucocytes et formule leucocytaire est indispensable.	
Interactions médicamenteuses	Eviter les transfusions sanguines (ou dérivés) et les perfusions simultanées dans la même tubulure de toute autre solution, notamment lipidique.	
Précautions d'emploi	Une heure avant la perfusion en 8 à 12 heures du produit, il est conseillé d'injecter un anti-histaminique de synthèse.	

<i>II.3.1.2.10 Le muromonab-CD3</i>	
Réservé à l'usage hospitalier	
Présentation	<b>ORTOCLONE OKT3®</b> , solution injectable, 5mg/5ml, (AMM 1986).
Mécanisme d'action	L'anticorps monoclonal OKT3 reconnaît les populations de lymphocytes T matures porteuses du marqueur CD3. Il bloque alors la fonction et la production des cellules T cytotoxiques, responsables de l'inflammation tissulaire et de la destruction du greffon au cours des rejets aigus.
Utilisation	<p>Il est utilisé dans le traitement du rejet aigu d'allogreffe rénale, hépatique et cardiaque.</p> <p>La dose est de 5 mg/jour en injection IV directe pendant 10 à 14 jours. Le traitement doit avoir débuté dès que le rejet aigu est diagnostiqué.</p> <p>Un seul traitement pourra être effectué chez un sujet donné, car l'activité du produit est rapidement limitée par la production d'anticorps neutralisants anti-OKT3.</p>
Effets secondaires et surveillance	<p>Dès les premières administrations d'ORTOCLONE®, la plupart des patients développent, temporairement, un syndrome clinique aigu, appelé <b>syndrome de libération de cytokines</b>, dont les symptômes sont les suivants : fièvre élevée, frissons, céphalées, tremblements, douleurs musculaires et articulaires, troubles digestifs, faiblesse généralisée.</p> <p>Parmi les effets secondaires principaux, notons le risque important de <b>réactions d'hypersensibilité (réactions anaphylactiques)</b>.</p> <p>La mise en oeuvre de protocoles thérapeutiques immunosuppresseurs concomitants au muromonab CD3, peut contribuer au développement du risque d'<b>infections</b> : principale cause de morbidité et de mortalité du traitement par muromonab CD3 dans les transplantations (CMV, herpès, candida) et du risque dose-dépendant de développer une <b>tumeur</b> (maladies lymphoprolifératives et cancers cutanés).</p> <p>D'autres effets indésirables peuvent s'observer également au niveau cardiovasculaire (bradycardie, instabilité hémodynamique, dysfonctionnement ventriculaire gauche, thromboses intra vasculaires,..), respiratoire (hyperventilation, pneumopathie,..), musculosquelettique (myalgie, arthralgie, raideur), neuropsychiatrique (convulsions, encéphalopathie,..), digestif, dermatologique, rénal, hépatobiliaire, hématopoïétique, des organes des sens...</p> <p>La surveillance est limitée à la numération formule sanguine.</p>
Contre-indications	Ce médicament est contre-indiqué en cas d'insuffisance cardiaque non compensée, de surcharge liquidienne (risque d'œdème aigu du poumon), d'antécédents convulsifs, de grossesse et d'allaitement, ainsi que chez les patients présentant des titres d'anticorps antiOKT3 murins égaux à 1/1000.

<i>II.3.1.2.11 Le basiliximab</i>	
Réservé à l'usage hospitalier.	
Inscription sur la liste des produits agréés à l'usage des Collectivités en cours d'examen.	
Présentation	<b>SIMULECT®</b> , 20mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion.
Mécanisme d'action	<p>Immunosuppresseur spécifique, SIMULECT® est un anticorps monoclonal chimérique humain/murin dirigé contre la chaîne alpha du récepteur de l'IL2 (antigène CD25), récepteur exprimé à la surface des lymphocytes T en réponse à une stimulation antigénique.</p> <p>En se liant à l'antigène CD25, SIMULECT® empêche la liaison de l'IL2, signal de prolifération des lymphocytes T. Ce blocage total est maintenu pendant 4 à 6 semaines, tant que les taux sériques de basiliximab dépassent 0,2 microgrammes par litre; il reste partiel pendant 1 à 2 semaines supplémentaires.</p>
Utilisation	<p>SIMULECT® est indiqué dans la prévention du rejet aigu après transplantation rénale allogénique de novo, en association avec un traitement à base de ciclosporine sous forme de micro-émulsion et de corticoïdes.</p> <p>La posologie standard totale est de 40mg, administrée en 2 doses de 20mg chacune. La première dose est administrée dans les 2 heures qui précèdent la transplantation, la deuxième dose 4 jours après la transplantation. En cas de complications post-opératoires, cette dernière dose ne sera pas administrée.</p>
Effets secondaires et surveillance	Les risques principaux sont les affections malignes et les infections opportunistes, majorés par les traitements concomitants. D'autre part, une réaction d'hypersensibilité est toujours possible.
Précautions d'emploi	Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception adéquate et la poursuivre 8 semaines après la dernière dose de SIMULECT®.

*II.3.1.2.12 Le daclizumab*

Réservé à l'usage hospitalier.

Inscription sur la liste des produits agréés à l'usage des Collectivités en cours d'examen.

Présentation	ZENAPAX®, 25mg, solution injectable pour perfusion IV.
Mécanisme d'action	Immunosuppresseur spécifique, ZENAPAX® est un anticorps monoclonal chimérique humain/murin qui se fixe sur le récepteur de l'IL2 présent sur les lymphocytes T activés. En inhibant ce récepteur, il s'oppose aux effets de l'IL2 et donc au rejet de greffe.
Utilisation	ZENAPAX® est indiqué dans la prévention du rejet aigu après transplantation rénale allogénique de novo, en association avec un traitement à base de ciclosporine sous forme de micro-émulsion et de corticoïdes.  An total, cinq doses de 1 mg/kg sont administrées. La première dose est administrée dans les 24 heures qui précèdent la transplantation, les doses suivantes sont administrées tous les quatorze jours.

*II.3.1.2.13 L'inolimomab*

ATU nominative

Présentation	LEUKOTAC®, ampoules injectables à 1 mg/ml.
Mécanisme d'action	Anticorps monoclonal de souris antirécepteur IL2.
Utilisation	Il est utilisé dans la réaction du greffon contre l'hôte après greffe de moelle osseuse et dans la prévention des rejets de greffe après transplantation d'organes.

*II.3.2 L'IMMUNOSUPPRESSION SPECIFIQUE (pour mémoire).*

L'immunosuppression spécifique diminue la réaction contre le greffon sans accroître la susceptibilité vis-à-vis des infections. Il s'agit principalement des transfusions préalables à la greffe. Pratiquées dans des conditions précises (une ou deux administrations, en petites quantités, du sang du donneur, appauvri en cellules immunogènes et enrichi en cellules peu immunogènes, chez le receveur en état d'immunosuppression modérée), ces transfusions induisent un état de tolérance pour les alloantigènes d'histocompatibilité spécifiques portés par les cellules transfusées. Ces pratiques contrôlées améliorent significativement les chances de succès des transplantations.

Aujourd'hui, l'immunosuppression spécifique est rarement pratiquée.

### *II.3.3 CONCLUSION*

Les protocoles médicamenteux mis en place, tant pour le traitement préventif que curatif du rejet, varient en fonction de l'organe greffé, du contexte immunologique, du stade de la transplantation et de l'équipe médicale. Globalement, l'utilisation simultanée de plusieurs médicaments immunosuppresseurs permet de réduire les posologies de chacun et donc leurs effets indésirables.

Dans la plupart des cas, le protocole, au long cours, associe, dès le début de l'intervention, une bi- ou une tri-thérapie habituellement par :

- corticoïdes,
- azathioprine (IMUREL®),
- ciclosporine (NEORAL®).

Après six à douze mois, le protocole tend à se simplifier par l'utilisation d'un seul agent immunosuppresseur, en général, la ciclosporine.

Les corticoïdes sont administrés à forte dose en phase initiale, mais avec une décroissance rapide. A partir du troisième mois, la plupart des patients reçoivent moins de 0,2 mg/kg/j, ce qui limite la formation d'ostéonécrose.

L'azathioprine, proposée à la dose de 2-3 mg/kg/j, impose une surveillance régulière de la formule sanguine à cause du risque de leucopénie.

La ciclosporine, administrée à la dose de 3-5 mg/kg/j et systématiquement associée aux corticoïdes et à l'azathioprine, induit une immunosuppression sélective intéressante. Son administration impose une surveillance accrue des taux sériques (une fourchette thérapeutique étroite) et peut être à l'origine d'une hypertension artérielle due à la néphrotoxicité du médicament. Enfin, une hypertrophie gingivale, un hirsutisme et des tremblements sont souvent observés au début du traitement.

De nouvelles molécules, telles que le tacrolimus ou FK506 (PROGRAF®) et le mycophénolate mofétil (CELLCEPT®), viennent respectivement supplanter la ciclosporine (NEORAL®) et l'azathioprine (IMUREL®), notamment en cas de deuxième greffe ou de rejet de greffe.

Les sérums antilymphocytaires peuvent s'ajouter au protocole immunosuppresseur dans la prévention du rejet aigu pendant les une à trois premières semaines.

En cas de rejet aigu, un bolus de corticoïdes (5-10 mg/kg/j) pendant trois jours, associé à des anticorps monoclonaux (OKT3), peut être proposé.

**PARTIE III**  
**LE SUIVI DU PATIENT IMMUNOSUPPRESSÉ**

### III.1 DONNEES CLINIQUES

#### III.1.1 *Activité de transplantation d'organes*

La France pratique environ 3000 transplantations par an, dont près des 2/3 sont les greffes rénales.

A Nancy, une centaine de greffes sont réalisées chaque année.

Près de 900 transplantés rénaux et 160 transplantés cardiaques sont actuellement suivis au C.H.U. de Nancy-Brabois.

Au total, 65 greffes hépatiques et 15 greffes pancréatiques ont été réalisées depuis plus d'une dizaine d'années au C.H.U. de Nancy-Brabois.

Nous tenons à préciser que les greffés lorrains ne sont pas tous transplantés à Nancy. Certains sont transplantés à Strasbourg (où l'activité de transplantation hépatique, par exemple, est plus importante), parfois à Paris.

##### III.1.1.1 Répartition des greffes d'organes en Lorraine en 1998

En 1998, 105 greffes ont été réalisées à Nancy. Les greffes se répartissent de façon inégale selon l'organe. Les greffes rénales représentent, à elles seules, 75% de l'activité de transplantation d'organes. Les greffes cardiaques sont également pratiquées régulièrement dans 18% des cas [9].

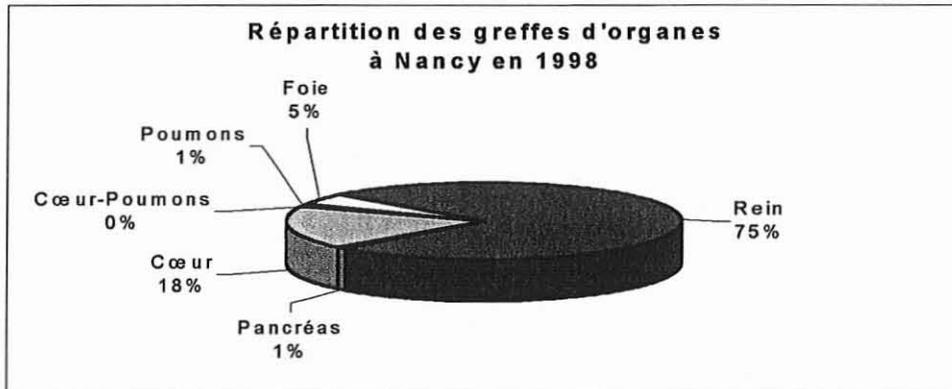


Figure n° 9

##### III.1.1.2 Evolution des greffes d'organes en Lorraine de 1994 à 1998

Le nombre total de greffes, aussi bien en France, en inter-région Est qu'à Nancy, tend à augmenter chaque année [9][36] (cf. tableau 5).

GREFFES TOTALES	1994	1995	1996	1997	1998	Total
Nancy	82	96	86	92	105	461
Inter-région Est (Nancy, Besançon, Reims, Strasbourg)	297	287	287	302	352	1 525
France	2 760	2 857	2 807	2 840	3 116	14 380

Tableau 5 : Evolution de la totalité des greffes effectuées à Nancy de 1994 à 1998 ; comparaison avec l'inter-région Est et la France.

➤ **La greffe cardiaque**

GREFFE CARDIAQUE	1994	1995	1996	1997	1998	Total
Nancy	19	20	14	17	19	89
Inter- région Est (Nancy, Strasbourg)	34	33	30	30	31	158
France	429	408	397	366	370	1 970

*Tableau 6 : Évolution du nombre de greffes cardiaques effectuées à Nancy de 1994 à 1998 ; comparaison avec l'inter-région Est et la France.*

➤ **La greffe cardio-pulmonaire**

GREFFE CARDIO-PULMONAIRE	1994	1995	1996	1997	1998	Total
Nancy	0	0	4	0	0	4
Inter- région Est (Nancy, Strasbourg)	0	0	4	0	0	4
France	36	22	27	25	26	136

*Tableau 7 : Évolution du nombre de greffes cardio-pulmonaires effectuées à Nancy de 1994 à 1998 ; comparaison avec l'inter-région Est et la France.*

➤ **La greffe pulmonaire**

GREFFE PULMONAIRE	1994	1995	1996	1997	1998	Total
Nancy	NC	2	2	2	1	7
Inter- région Est (Nancy, Strasbourg)	NC	4	3	3	2	12
France	NC	81	69	65	88	303

*Tableau 8 : Évolution du nombre de greffes pulmonaires effectuées à Nancy de 1994 à 1998 ; comparaison avec l'inter-région Est et la France.*

*Note : NC = non communiqué*

➤ **La greffe hépatique**

GREFFE HEPATIQUE	1994	1995	1996	1997	1998	Total
Nancy	7	9	6	2	5	29
Inter-région Est (Nancy, Besançon, Strasbourg)	82	84	77	61	79	383
France	621	646	626	621	693	3 207

*Tableau 9 : Évolution du nombre de greffes hépatiques effectuées à Nancy de 1994 à 1998 ; comparaison avec l'inter-région Est et la France.*

➤ **La greffe rénale**

GREFFE RENALE	1994	1995	1996	1997	1998	Total
Nancy	54	64	58	70	79	325
Inter-région Est (Nancy, Besançon, Reims, Strasbourg)	175	164	167	205	237	948
France	1 627	1 644	1 638	1 690	1 883	8 482

*Tableau 10 : Évolution du nombre de greffes rénales effectuées à Nancy de 1994 à 1998 ; comparaison avec l'inter-région Est et la France.*

➤ **La greffe pancréatique**

GREFFE PANCREATIQUE	1994	1995	1996	1997	1998	Total
Nancy	2	1	2	1	1	7
Inter-région Est (Nancy, Strasbourg)	6	2	6	3	3	20
France	47	55	48	63	47	260

*Tableau 11 : Évolution du nombre de greffes pancréatiques effectuées à Nancy de 1994 à 1998 ; comparaison avec l'inter-région Est et la France.*

➤ **La greffe intestinale**

GREFFE INTESTINALE	1994	1995	1996	1997	1998	Total
France	NC	1	2	10	9	22

*Tableau 12 : Évolution du nombre de greffes intestinales effectuées en France de 1994 à 1998.*

*Note : NC = non communiqué*

Il est intéressant de constater que le nombre de greffes, à Nancy, n'augmente pas pour tous les organes. Cette augmentation concerne seulement les greffes rénales.

**III.1.2 Taux de survie des greffés en France**

Le taux de réussite de l'intervention et les chances de survie ont considérablement augmenté en plus de 10 ans. Ce taux varie selon l'organe considéré [9].

**➤ La greffe cardiaque**

Période greffe	85-87	88-91	92-96
Effectif	791	2381	2277
Survie à 1 mois	77,1%	81,1%	82,6%
Survie à 1 an	64,7%	69,3%	72,8%
Survie à 3 ans	56,5%	61,8%	67,4%
Survie à 5 ans	51,3%	55,9%	
Médiane de survie	66 mois	83 mois	

*Tableau 13 : Etude de la survie du receveur après greffe cardiaque en France*

**➤ La greffe pulmonaire**

Période greffe	85-90	91-96
Effectif	124	560
Survie à 1 mois	75,0%	80,3%
Survie à 1 an	48,4%	55,5%
Survie à 3 ans	28,2%	39,4%
Survie à 5 ans	24,2%	28,5%
Médiane de survie	9 mois	17 mois

*Tableau 14 : Etude de la survie du receveur après greffe pulmonaire en France.*

**➤ La greffe cardio-pulmonaire**

Période greffe	85-90	91-96
Effectif	239	252
Survie à 1 mois	59,4%	73,7%
Survie à 1 an	46,0%	50,9%
Survie à 3 ans	30,5%	37,4%
Survie à 5 ans	26,8%	29,8%
Médiane de survie	4 mois	12 mois

*Tableau 15 : Etude de la survie du receveur après greffe du bloc cœur-poumon en France.*

**➤ La greffe hépatique**

Période greffe	85-87	88-91	92-96
Effectif	390	2198	3128
Survie à 1 mois	78,7%	81,1%	87,8%
Survie à 1 an	62,1%	66,7%	76,7%
Survie à 3 ans	52,3%	59,3%	71,5%
Survie à 5 ans	48,5%	59,3%	
Survie à 8 ans	46,6%	53,5%	
Médiane de survie	50 mois		

*Tableau 16 : Etude de la survie du receveur après greffe hépatique en France.*

➤ **La greffe rénale**

Période greffe	85-87		88-91		92-95	
Effectif	3729		7163		8038	
Survies du greffé et du greffon	Survie du greffé rénal	Survie du greffon rénal	Survie du greffé rénal	Survie du greffon rénal	Survie du greffé rénal	Survie du greffon rénal
Survie à 1 an	95,7%	84,4%	95,2%	84,7%	96,2%	89,2
Survie à 3 ans	92,3%	74,3%	92,7%	77,3%	93,8%	83,1%
Survie à 5 ans	90,0%	66,8%	89,6%	70,8%	NC	NC
Survie à 8 ans	85,5%	56,6%	84,9%	60,5%	NC	NC
Survie à 10 ans	NC	51,0%	NC	NC	NC	NC
Médiane de survie	NC	125 mois	NC	NC	NC	NC

*Tableau 17 : Etude de la survie du greffé et du greffon après greffe rénale en France.*

*Note : NC = non communiqué*

*Précisons qu'en cas d'échec de la greffe rénale, le patient peut retourner en dialyse en attendant la possibilité d'une autre greffe.*

➤ **La greffe pancréatique**

En France, la survie globale à un an est de 91% et le taux d'insulino-dépendance à 1 an est de 74 %.

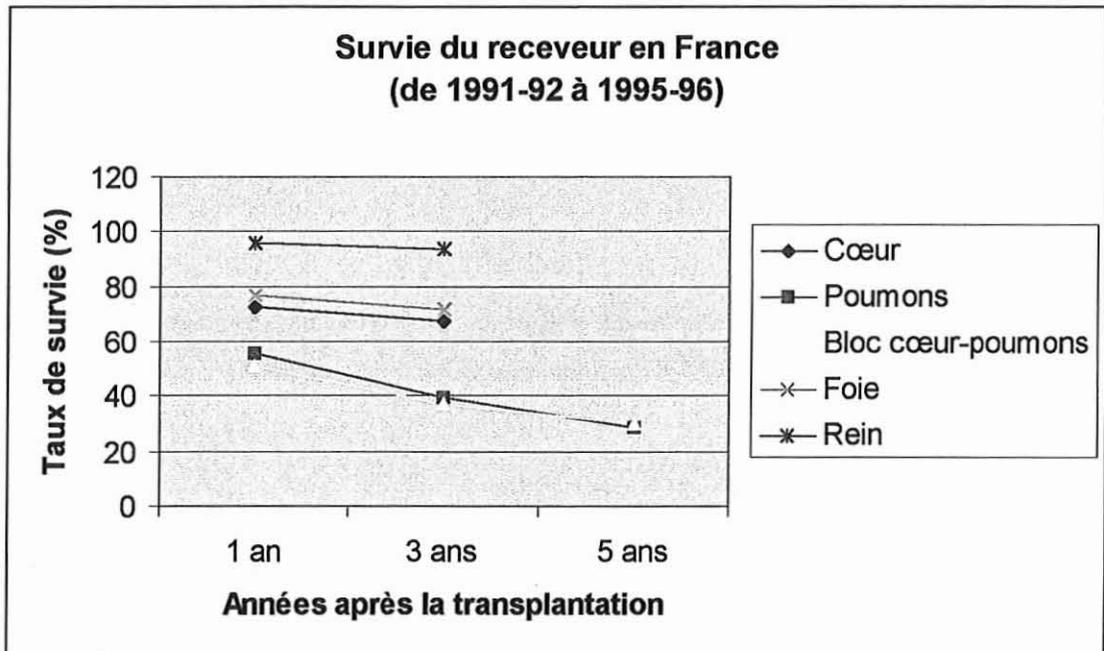
### ➤ La greffe intestinale

En France, la survie à 2 ans serait de 51% et irait jusqu'à 70% pour les équipes les plus expérimentées.

Si l'on se rapporte aux dernières estimations du taux de survie du greffon (de 1991-92 à 1995-96), la transplantation rénale présente les meilleures chances de survie du greffé (93,8 % de survie à 3 ans).

Tandis que les transplantations hépatiques et cardiaques présentent des taux relativement bons (voisins de 70 % de survie à 3 ans), les transplantations pulmonaires et du bloc cœur-poumons présentent, pour leur part, des taux nettement moins encourageants (inférieurs à 40 % de survie à 3 ans et à 30 % à 5 ans) (*cf. Figure 10*).

Les chiffres concernant les greffes de pancréas et d'intestin ne sont pas suffisants pour pouvoir se faire une idée sur les chances de survie.



*Figure 10*

#### *III.1.3 Conclusion*

La croissance de l'activité de greffes ainsi que l'amélioration significative des taux de survie pourraient s'expliquer par une meilleure maîtrise du rejet de greffe et à une meilleure connaissance des médicaments immunosuppresseurs.

Ainsi, l'utilisation de la ciclosporine a marqué un considérable essor dans le domaine de la transplantation d'organes. Les nouveaux immunosuppresseurs (tacrolimus, mycophénolate mofétil...) laissent présager de réels progrès.

### ***III.2 SURVEILLANCE ÉTROITE DU PATIENT GREFFÉ***

La préparation à la greffe d'organe (évaluation spécifique) et la prise en charge du greffé (surveillance fonctionnelle de l'organe transplanté et surveillance de l'immunosuppression, sa tolérance et ses complications) représentent une activité médicale complexe [37][38].

#### ***III.2.1 Préparation à la greffe***

##### ***III.2.1.1 Evaluation spécifique***

L'évaluation spécifique des candidats à la transplantation comporte l'étude :

- de la maladie : sa nature, sa gravité, son retentissement général.
- du contexte social et familial (par exemple, en cas de cirrhose éthylique).

##### ***III.2.1.2 Examens généraux***

Une complète évaluation du futur greffé est nécessaire quel que soit l'organe greffé. Elle a pour but :

- de rechercher un foyer infectieux latent susceptible d'évoluer après la transplantation : sérologie virale (VIH, hépatites A, B et C, CMV, EBV, herpès, varicelle-zona), sérologies de la toxoplasmose et de la syphilis ;

(Remarque : la vaccination contre l'hépatite B est obligatoire.)

- de détecter une maladie générale associée (néoplasie, notamment au niveau de la sphère génitale et digestive) ;
- d'évaluer des facteurs de risques vasculaires associés (obésité, dyslipidémie) ;
- d'évaluer les grandes fonctions vitales.

##### ***III.2.1.3 Examens immunologiques***

- Typage HLA (antigènes A, B, DR, DQ).
- Cross-match (recherche des allo-anticorps anti HLA).

#### ***III.2.2 Surveillance pré- et péri-opératoire***

Un bilan complet vérifie l'absence de toute nouvelle contre-indication, notamment infectieuse.

L'antibiothérapie prophylactique est mise en place de façon systématique. L'administration d'antiviraux, en prophylaxie, (par exemple, ganciclovir, CYMEVAN®) est envisagée lorsqu'un donneur présente une sérologie du cytomégalovirus positive (CMV+) et qu'un receveur présente une sérologie négative (CMV -).

Le traitement immunosuppresseur est instauré dès le début de l'intervention. Les protocoles médicamenteux varient selon les centres. Tous utilisent néanmoins des combinaisons d'immunosuppresseurs : azathioprine, corticostéroïdes, ciclosporine, tacrolimus, mycophénolate mofétil, sérums antilymphocytaires poly- et mono-clonaux...

### III.2.3 Surveillance post-opératoire du transplanté

Après la transplantation, le suivi comporte la surveillance de :

- L'organe transplanté.
- L'immunosuppression, sa tolérance et ses complications.

Une surveillance rigoureuse, initialement biquotidienne, est essentielle pour suivre l'efficacité et la tolérance du traitement immunosuppresseur mis en place. La surveillance systémique est espacée avec le temps, mais reste essentielle à moyen et à long terme, car elle seule permet de dépister une altération à bas bruit de la fonction de l'organe ou d'autres complications aiguës ou chroniques liées au traitement immunosuppresseur maintenu à vie.

Au cours du premier mois post-opératoire, la surveillance s'effectue en milieu hospitalier et l'éducation du patient, à qui sont enseignés quotidiennement les principes du traitement immunosuppresseur, est essentielle.

Les principaux éléments de surveillance et leur fréquence sont décrits ci-dessous.

#### III.2.3.1 Clinique :

⇒ *tous les jours pendant tout le premier mois* : mesure de la température corporelle, de la pression artérielle, auscultation du greffon, poids et diurèse, examen clinique complet.

#### III.2.3.2 Biologie :

⇒ *tous les jours à trois fois par semaine le premier mois selon l'organe greffé* : contrôle de la numération-formule sanguine (NFS), de la vitesse de sédimentation (VS), dosage de la protéine C-réactive (PCR), ionogramme, dosage de l'urée, de la créatinine, du calcium, du phosphore, mesure de la protéinurie des 24 heures, bilan hépatique, bilan lipidique et pour la greffe de pancréas, glycémie, peptide C, insulïnémie, glycosurie, glucagon, amylasémie, amylasurie.

#### III.2.3.3 Ciclosporinémie

⇒ *deux fois par semaine le premier mois*.

#### III.2.3.4 Examens cytbactériologiques

⇒ *tous les jours à trois fois par semaine le premier mois* : urines, crachats, redons.

#### III.2.3.5 Sérologies

⇒ *tous les jours à trois fois par semaine le premier mois* : CMV, HBs, HVC, toxoplasmose, candida, aspergillus, légionelle, EBV, HIV.

#### III.2.3.6 Radiographies, échographies, Doppler...

⇒ *selon l'organe greffé*.

### III.2.3.7 Consultations en ophtalmologie, ORL, stomatologie, gynécologie.

### III.2.3.8 Histologie

⇒ ponction-biopsie, selon l'organe greffé et la clinique, la biologie, l'échographie.

Dans un deuxième temps, le suivi régulier peut s'effectuer en consultation externe grâce à une collaboration étroite entre le patient, son médecin traitant et l'équipe hospitalière de transplantation.

Après le premier mois de surveillance accrue en milieu hospitalier, le rythme des consultations, sauf complications, s'espace dans le temps et varie selon l'organe greffé : une à deux fois par semaine les premiers mois à trois-quatre fois par an.

## III.2.4 Complications

### III.2.4.1 Complications de la chirurgie

Les complications de la chirurgie sont rares (inférieures à 10 %) et surviennent en phase initiale de la greffe [38].

### III.2.4.2 Rejets

Le rejet aigu survient dans 30 à 50 % des cas, le plus souvent dans les premiers mois suivant la transplantation. Le seul signe d'alerte est l'altération de la fonction du greffon (augmentation de la créatininémie dans la greffe rénale, augmentation des transaminases dans la greffe hépatique, insuffisance cardiaque et troubles du rythme dans la greffe cardiaque...). Le diagnostic se fait à partir de la biopsie du transplant.

Le rejet chronique est le résultat d'une altération progressive de la fonction de l'organe transplanté. Son incidence est de 5 à 6 % par an pour les greffes rénales et cardiaques. Elle est beaucoup moins importante pour la transplantation hépatique. Sur les biopsies, des lésions d'artériosclérose s'associent à une fibrose des tissus [38].

### III.2.4.3 Complications infectieuses

Elles représentent la première cause de mortalité et de morbidité après la transplantation. La survenue d'une infection dépend de nombreux facteurs : nature de l'agent pathogène, état immunitaire préalable du sujet, type de greffe et donc nature de l'intervention, immunodépression induite par les thérapeutiques permettant la tolérance de la greffe (corticoïdes, azathioprine, ciclosporine, tacrolimus, mycophénolate mofétil, sérums antilymphocytaires polyclonaux et monoclonaux...) [37][38].

Les premiers signes d'appel sont la fièvre, l'apparition de signes locaux fonctionnels ou organiques, l'hyper-leucocytose, l'augmentation de la PCR. La fièvre est le plus fréquent des signes d'appel. Même modérée, elle doit déclencher une série d'investigations.

On distingue deux types d'infections [39] (*cf. tableau n°18*) :

- Les infections post-opératoires précoces, d'origine bactérienne, apparaissent dans les 10 à 30 jours après la transplantation. Ces infections sont prévenues par une asepsie rigoureuse à chaque stade de la transplantation, parfois par une antibioprophylaxie péri-opératoire de courte durée et par la suppression la plus précoce possible de tout

matériel étranger (sonde d'intubation, cathéters, drains, sonde urinaire). Les sites d'infection les plus fréquents sont le poumon, les voies urinaires et le site opératoire, quelle que soit la transplantation.

- Les infections opportunistes, liées à l'immunosuppression, surviennent à n'importe quel stade de l'évolution et peuvent se succéder. Elles sont plus fréquentes du 1<sup>er</sup> au 6<sup>e</sup> mois après la greffe et coïncident avec une immunodépression plus importante et des rejets plus fréquents.

Les infections sont essentiellement liées aux traitements immunosuppresseurs et sont représentées principalement par les infections à CMV ou à *Pneumocystis carinii* (prévenues par cotrimoxazole ou aérosol de pentamidine) [40][41][42][43][44][45].

⇒ infections bactériennes : *Legionella*, *Listeria*, *Mycobactéries*, *Nocardia* et germes responsables d'infections usuelles communautaires (*Pneumocoque*, *Haemophilus influenzae*).

⇒ infections virales (très fréquentes) : *HSV*, *VZV*, *CMV* (dans plus de 50 % des cas), *EBV*, virus de l'hépatite B et C, *VIH*, *Papillomavirus*, *Virus influenza*.

⇒ infections fongiques : *Candida* (en particulier dans la sphère digestive), *Aspergillus* (sphère broncho-pulmonaire), *Cryptococcus* (exceptionnellement).

⇒ infections parasitaires : *Pneumocystis carinii* (responsable d'une pneumopathie interstitielle), *Toxoplasma gondii* (responsable d'infections du système nerveux), parasites plus rares (anguillulose, cryptosporidiose, giardiase, bilharziose, paludisme, leishmaniose..).

Type de greffe d'organe	Infections localisées (essentiellement bactériennes)		Septicémies	Infections fongiques invasives	CMV	Mortalité par infection
	Site	%				
Rein	Voies urinaires	++++	+	+	+	+
Cœur	Poumons, médiastin	+++	++	+	++	++
Coeur-poumons	Poumons, médiastin	++++	++	+++	++++	++++
Foie	Abdomen	+++	+++	++	+++	+++
Équivalences : + <11%; ++ entre 11 et 20 %; +++ entre 21 et 30%; +++++ >30%						

Tableau n°18 : Infections survenant après transplantation d'organes solides.

D'après Infections sur terrains particuliers de PILLY[39].

Les infections constituent, avec le rejet, la préoccupation principale lors de la surveillance d'un transplanté. La prévention est capitale. L'infection déclarée, le diagnostic et le traitement doivent être les plus précoces possible.

Dans cette démarche prophylactique et diagnostique, le concours du médecin traitant est tout aussi essentiel que celui du pharmacien d'officine.

#### III.2.4.4 Tumeurs

Après transplantation, le patient immunosupprimé présente un risque accru de développer des tumeurs.

En dehors des lymphomes viro-induits qui surviennent le plus souvent à la phase initiale, lorsque l'immunosuppression est intense, les tumeurs les plus fréquentes sont :

- Les tumeurs cutanées (carcinomes souvent liés à l'exposition solaire, sarcomes de Kaposi...),
- Les cancers génitaux, coliques et pulmonaires.

Une politique de dépistage précoce et régulière est indispensable.

#### III.2.4.5 Hypertension artérielle

L'HTA, est la complication la plus fréquente. Elle est retrouvée dans plus de 75 % des cas en transplantation rénale et cardiaque. Elle est souvent liée à la toxicité des corticoïdes, de la ciclosporine ou du tacrolimus.

Les inhibiteurs calciques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont les thérapeutiques le plus souvent utilisées (malgré parfois certaines interactions médicamenteuses).

#### III.2.4.6 Complications digestives

Ces complications sont fréquentes et sont d'origines multiples. Certaines sont liées au terrain, d'autres aux traitements immunosuppresseurs (cf. corticoïdes).

#### III.2.4.7 Complications ophtalmologiques

Ces complications peuvent être d'origine infectieuse (CMV, toxoplasmose), liées à la maladie causale (rétinite hypertensive ou diabétique) ou liée à la toxicité des corticoïdes (cataracte, hypertonie oculaire, glaucome chronique à angle ouvert).

#### III.2.4.8 Complications ostéo-articulaires

Ces complications sont essentiellement liées aux traitements immunosuppresseurs, en particulier à la corticothérapie par voie générale.

Les corticoïdes peuvent induire ostéoporose, ostéonécrose (notamment des têtes fémorales), arthrite, arthralgies, rupture tendineuse.

La ciclosporine est susceptible d'induire la goutte, des douleurs péri-articulaires et des arthralgies.

Un traitement vitamino-calcique est souvent prescrit.

#### III.2.4.9 Complications cutanées

A part les infections et les tumeurs, les complications cutanées sont celles des immunosuppresseurs :

- les corticoïdes induisent un aspect cushingoïde (aspect bouffi, lunaire, du visage), une atrophie cutanée (peau fine et fragile), des vergetures, et une acné dite des corticoïdes.
- la ciclosporine entraîne une hyper-trichose, problème esthétique très grave, et des hypertrophies gingivales prévenues par une hygiène bucco-dentaire rigoureuse.

Dans certains cas particulièrement sévères, notamment chez la femme, un changement de traitement immunosuppresseur est effectué. Ainsi, les doses de ciclosporine peuvent être diminuées par l'administration de mycophénolate mofétil ou bien remplacées par l'administration de tacrolimus ; ces derniers ne présentant pas d'effets secondaires dermatologiques.

#### III.2.5 Conclusion

La surveillance du malade s'inscrit dans une démarche tout à fait rigoureuse comprenant des consultations, des examens cliniques, des analyses biologiques, des dosages de concentration sanguine des immunosuppresseurs fréquents. En dehors de ces consultations régulières, la coopération de l'équipe médicale entière, entre médecins spécialistes, généralistes et pharmaciens d'hôpital et/ou d'officine, est essentielle pour améliorer la prise en charge du patient immunosupprimé.

### ***III.3 SOUTIEN PSYCHOLOGIQUE DU PATIENT***

#### ***III.3.1 Complications psychiatriques***

Toute transplantation est une épreuve qui engage des capacités de résistance physique et morale du patient, une aventure qui implique conjoint, proches et personnel soignant [37][46].

##### ***III.3.1.1 Attente de transplantation***

La période d'attente est toujours délicate, notamment en cas d'attente d'un organe vital (cœur, poumon, foie) ou en cas de transplantation intra-familiale. Cette période de préparation et d'inscription sur liste d'attente peut s'accompagner, dans certains cas, d'une prise en charge psychologique. Des associations de greffés, par exemple l'association lorraine des greffés (cf. annexe), permettent aux futurs greffés d'être soutenus durant cette période d'attente.

##### ***III.3.1.2 Phase post-transplantation***

Lorsque l'opération est couronnée de succès, la transplantation donne au malade une nouvelle vie, un nouveau départ. C'est pour lui l'émerveillement, l'euphorie, un véritable sentiment de résurrection.

Mais rien n'est définitivement acquis. Le greffé doit suivre des traitements lourds pour éviter le rejet du greffon : rigueur du traitement immunosuppresseur, contrôles réguliers, premiers incidents, modifications physiques (prise de poids, hyperpilosité)...

Aux difficultés physiques, s'ajoutent les difficultés psychologiques de la vie après transplantation : sentiment de fragilité corporelle et sentiments de culpabilité, de dépendance, d'angoisse par rapport au nouvel organe. La rencontre avec un psychiatre ou un psychologue peut permettre la verbalisation de tous ces sentiments dépressifs et peut aussi apporter un soutien précieux lors de moments douloureux ou déprimants, comme des épisodes de rejet ou d'infection. Cette rencontre n'est pas proposée de façon systématique et n'est souvent possible que sur demande du patient.

L'entourage familial, en offrant son image protectrice, assure également un véritable soutien psychologique pour le patient.

Enfin, il existe des associations de transplantés (cf. annexe) qui peuvent :

- aider les malades à partager leurs difficultés, telles que les démarches administratives, problèmes liés aux traitements... : par exemple l'Association Lorraine des Greffés à Blénod-Les-Pont-à-Mousson.
- s'inscrire dans la promotion du don d'organe : par exemple FRANCE ADOT, CARDIOGREFFE, TRANSHEPATE,....

#### ***III.3.2 Qualité de vie après la transplantation***

Malgré les contraintes du traitement, de la surveillance médicale, de l'angoisse du rejet, la transplantation améliore incontestablement la qualité de vie du patient. Ne plus avoir

recours à la dialyse ou avoir un sentiment de guérison, représente une délivrance pour le transplanté et la possibilité, pour lui, de se projeter dans l'avenir.

Retrouver une vie normale, c'est aussi reprendre son travail. Suite aux ré-hospitalisations liées aux complications, le patient peut perdre confiance en lui et en ses capacités. L'équipe médicale tient ici un rôle majeur, de revalorisation et de stabilisation psychologique, afin de redonner l'élan et la motivation nécessaires à une réintégration à une vie sociale normale. D'autre part, la reprise de sport est possible, voire conseillée. De même, une grossesse est tout à fait envisageable.

### ***III.4 CONSEILS AU PATIENT IMMUNOSUPPRIMÉ***

Dès la perspective de la transplantation, les médecins hospitaliers tentent de faire comprendre au patient l'intérêt des médicaments immunosuppresseurs dans le cadre de la prévention du rejet du transplant. Cette éducation est prolongée tout le temps de l'hospitalisation (un mois) et porte sur les règles d'hygiène et de bon suivi du traitement.

#### ***III.4.1 Conseils relatifs au traitement***

Le malade doit prendre conscience de l'importance de son traitement, car sa vie en dépend totalement.

##### ***III.4.1.1 Observance et modalités de prise***

Le respect de l'observance et des modalités de prise des médicaments est indispensable afin d'éviter tout risque de rejet.

##### ***III.4.1.2 Analyses biologiques***

Les analyses biologiques doivent être régulièrement effectuées suivant le calendrier prévu par le médecin hospitalier.

##### ***III.4.1.3 Effets indésirables***

Les effets indésirables doivent être connus pour mieux les appréhender et pour les prendre en charge le plus précocement possible.

- La fièvre, signe d'infection, est une urgence; le patient doit consulter rapidement son médecin traitant. Il en est de même pour d'autres symptômes inexplicables, tels que frissons, céphalées, fatigue, afin de rechercher une infection sous-jacente.
- Eviter le contact avec des personnes grippées ou ayant une maladie contagieuse.
- L'hyperpilosité, les tremblements, l'hyperplasie gingivale peuvent être induits par la prise de ciclosporine. Il s'agit souvent d'un phénomène dose-dépendant.
- Toute apparition de lésion cutanée doit être signalée au médecin.

##### ***III.4.1.4 Automédication***

L'automédication est vivement déconseillée du fait du risque d'interférences médicamenteuses. Il ne faut surtout pas hésiter à consulter son médecin ou son pharmacien.

##### ***III.4.1.5 Consultations et couverture antibiotique***

Lors de consultations chez le médecin (généraliste, dentiste, gynécologue, dermatologue...), ou chez le pharmacien, le patient doit rappeler son traitement et les coordonnées du centre de transplantation. Enfin, une couverture antibiotique peut être

recommandée lors de certains actes médicaux (soins dentaires, cholangiographie, biopsie, endoscopie...). Un antibiotique à large spectre est alors administré une heure avant et éventuellement quatre heures après l'acte médical.

### III.4.2 Conseils relatifs à la vie courante

Les principaux conseils à prodiguer sont basés sur des règles hygiéno-diététiques.

#### III.4.2.1 Conseils diététiques

##### III.4.2.1.1 Alimentation équilibrée

Après la greffe, le patient retrouve un meilleur appétit et augmente sa masse corporelle.

De plus, certains immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, corticoïdes) induisent des anomalies telles que obésité, hyperlipidémie, intolérance au glucose, hypertension artérielle, hyper- ou hypokaliémie. Ces anomalies sont facteurs d'athérosclérose et donc de pathologies cardiovasculaires, très fréquentes après transplantation. D'autre part, un excès protidique alimentaire ou une dyslipidémie met en péril le bon fonctionnement du greffon (rénal, en particulier).

Il est donc justifié de veiller, à tout moment, à l'état métabolique et nutritionnel du patient greffé.

Une alimentation équilibrée, variée et répartie doit être respectée au long cours. Par exemple, il est important de consommer une part de féculents à un repas, une part de légumes verts à l'autre repas. De plus, il est essentiel de ne pas négliger les apports en protéines et en calcium qui sont les supports de la musculature et du squelette (consommation souhaitée : 1 à 2 parts de viandes ou équivalents et 3 produits laitiers par jour).

Il est important également de boire 1,5 litres d'eau par jour (*cf. Figure 11*).

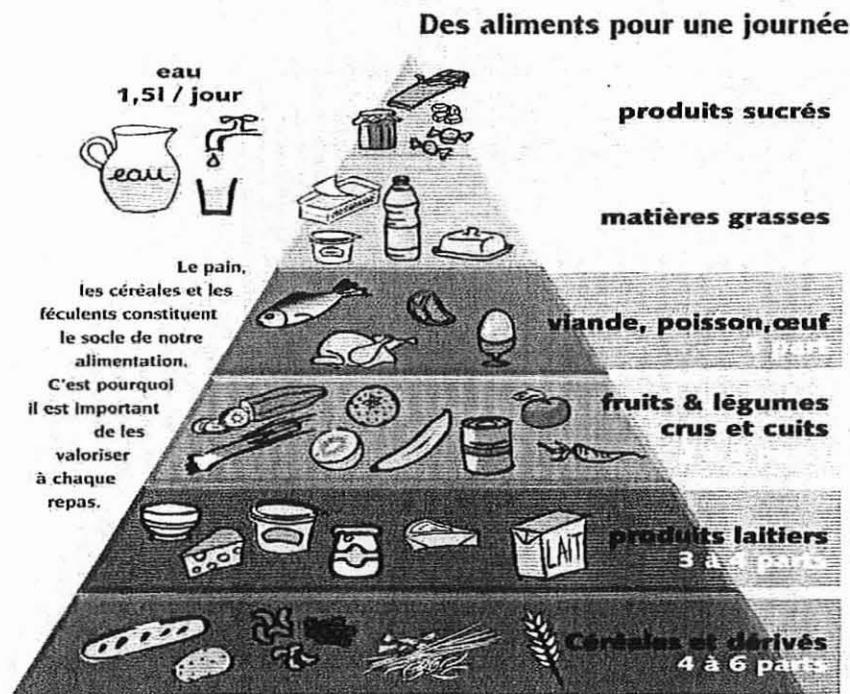


Figure 11 : Des aliments pour une journée[47].

### III.4.2.1.2 Mesures diététiques

Des règles hygiéno-diététiques, adaptées à chaque patient, selon le type de greffe, la situation clinique et le traitement immunosuppresseur, peuvent s'imposer [48][49].

#### **Restriction hydro-sodée**

Les apports hydro-sodés dépendent de l'importance de la corticothérapie ou de la situation clinique (cas d'HTA).

Une restriction en liquide et en sodium (2 à 3 g de NaCl par jour) est nécessaire en phase initiale de la transplantation (forte corticothérapie), en cas d'hyperhydratation extracellulaire ou en cas d'HTA.

Un régime hyposodé (ou mini-sodé) impose de :

- Supprimer le sel de table. L'utilisation d'aromates, d'épices et de produits sans sel peuvent aider à rompre la monotonie du régime.
- Supprimer les aliments les plus riches en sodium : le pain ordinaire, les charcuteries, les conserves, les fromages salés, la choucroute, les potages en sachet.
- Supprimer toutes les boissons gazeuses dont la teneur en sodium est supérieure à 100 mg/litre (ex. Vichy Saint-Yorre, Vichy Célestin, Badoit...). Les eaux gazeuses dont la teneur en sodium est inférieure à 100 mg/litre sont donc autorisées (ex. Perrier, Salvetat, Vitelloise, Carola...)
- Eviter les comprimés effervescents, ainsi que les médicaments et conservateurs contenant du benzoate de sodium.

Ce régime n'est pas définitif et dépend des modifications apportées au traitement ou à l'évolution clinique.

#### **Alimentation contrôlée en glucides**

En cas de forte corticothérapie dans les suites immédiates de la transplantation, une restriction en glucides est nécessaire pour éviter la prise de poids et les perturbations du métabolisme glucidique dues aux corticoïdes. D'autre part, des perturbations du métabolisme glucidique peuvent également être dues à la prise de tacrolimus.

- Limiter les sucres simples (ou rapides) tels que le sucre de cuisine, les boissons sucrées et alcoolisées, le chocolat, la confiture, le miel, les confiseries, les pâtisseries.
- Modérer la consommation de fruits (moins de 3 par jour), à la fois riches en fructose (moins hyperglycémiant que le saccharose) et en vitamines indispensables à l'organisme.

#### **Alimentation contrôlée en lipides**

Les patients transplantés peuvent présenter des désordres lipidiques (hypercholestérolémie et/ou hypertriglycémie) souvent dus aux traitements immunosuppresseurs (en particulier les corticoïdes et le tacrolimus).

Cette dyslipidémie doit être prise en charge rapidement après la greffe, car elle représente :

- un facteur de risque d'athérosclérose (les accidents cardiovasculaires d'origine athéromateuse constituent la première cause de décès après 10 ans de greffe rénale)

- un facteur d'accélération de la sclérose glomérulaire qui favoriserait l'installation du rejet chronique de la greffe rénale.

Une alimentation faible en graisses est donc indiquée.

- Limiter la consommation de sucre afin de régulariser les triglycérides.
- Limiter les matières grasses d'origine animale riches en cholestérol (charcuterie, viandes en sauce, abats, beurre, crème, jaune d'œuf, fromages gras) au profit des graisses d'origine végétale.
- Préférer les cuissons qui limitent l'ajout de matières grasses (cuisson en papillote, vapeur, au four, pochée, court bouillon, ...).

Souvent, la diétothérapie s'avère insuffisante et un traitement hypolipémiant doit y être associé.

### **Alimentation enrichie en protéines**

Immédiatement après la greffe, un fort catabolisme protidique, lié à de fortes doses de corticoïdes et à l'intervention chirurgicale, doit faire augmenter les apports protidiques alimentaires (1,3 à 1,5 g/kg/j) permettant l'équilibre de la balance azotée.

- Favoriser les produits laitiers non gras (lait, yaourt, fromages à moins de 50% de matières grasses), blanc d'œuf, poisson, viande maigre, ainsi que les céréales, tubercules, légumineuses riches en protéines d'origine végétale (riz, pomme de terre, pois, haricots, lentilles, pain).

A distance de la transplantation (corticothérapie faible), les apports protidiques doivent s'inscrire dans un régime alimentaire équilibré.

- L'hypotrophie musculaire induite par les corticoïdes est améliorée par un minimum de 1g/kg/j de protéines alimentaires associé à une activité physique régulière.
- Dans le cas de la greffe rénale, les apports protidiques doivent être limités pour éviter une hyperfiltration glomérulaire au greffon.

#### *III.4.2.1.3 Aliments à éviter*

La prise de ciclosporine doit faire éviter le jus de pamplemousse et limiter la consommation excessive de bananes (apports en potassium).

#### *III.4.2.1.4 Moment de prise des médicaments par rapport aux repas*

L'azathioprine et les corticoïdes se prennent au milieu du repas.

Le tacrolimus se prend à distance des repas (1 heure avant ou 2 heures après le repas).

Le mycophénolate mofétil se prend de préférence à jeun.

### III.4.2.1.5 Les toxi-infections alimentaires

Les personnes immunosupprimées sont les plus exposées aux toxi-infections alimentaires. D'autant que, si ces maladies évoluent plutôt bien chez la plupart des personnes touchées, elles peuvent être graves en cas de diminution des défenses immunitaires. Il s'agit essentiellement des risques de listériose et de salmonellose [50].

#### Listériose

Les aliments qui risquent le plus d'être contaminés sont les fromages, les charcuteries, la viande crue, les plats préparés (par exemple hot-dog ou salades préparées à l'avance). Cependant, le risque de contamination dépend beaucoup des conditions de stockage des aliments, des manipulations faites par le commerçant dans son magasin, par la ménagère.

Pour prévenir cette toxi-infection alimentaire, il est conseillé :

- de cuire soigneusement tous les aliments d'origine animale;
- de laver avec soin les fruits et les légumes qui seront mangés crus;
- de ne consommer qu'avec prudence du lait cru ou des aliments préparés au lait cru;
- de réchauffer suffisamment et de façon prolongée les restes des plats qui ont été gardés.

#### Salmonellose

La contamination des produits alimentaires par les salmonelles peut provenir d'un animal malade, d'un contact de l'aliment avec un milieu contaminé ou d'une personne elle-même malade ou le plus souvent porteuse saine et participant à la préparation des aliments. Dans ce dernier cas, les salmonelles sont présentes dans les selles et la contamination a pour origine une mauvaise hygiène des mains.

Les aliments le plus souvent incriminés sont tous les aliments d'origine animale (les viandes, les volailles, les coquillages, les poissons, le lait, les oeufs et la poudre d'oeuf utilisée en pâtisserie).

Des mesures d'hygiène sont impératives, notamment en milieu collectif. Il est donc conseillé :

- d'éviter de consommer des produits d'origine animale crus ;
- de cuire suffisamment les aliments (température supérieure à 65°C pendant 15 minutes);
- de limiter les temps de séjour des aliments à température ambiante ;
- de respecter une hygiène rigoureuse, notamment de se laver souvent les mains;
- de contrôler les oeufs, car un oeuf sale peut porter des salmonelles sur sa coquille.

La vigilance vis-à-vis des risques de toxi-infections alimentaires est particulièrement accrue pendant le premier mois suivant la transplantation, notamment cardiaque et hépatique. Il en est de même vis-à-vis des risques de contamination par l'eau de boisson.

### III.4.2.1.6 Eau

Le patient transplanté est autorisé à boire l'eau du réseau de distribution ; les risques de transmission de parasitoses, à l'origine de graves pathologies digestives, parfois extra digestives (cryptosporidies, microsporidies, *giardia*, amibes), étant très faibles.

Cependant, l'eau bouillie et les eaux en bouteille feront moins courir le risque parasitaire, notamment en phase initiale de la transplantation cardiaque et hépatique. Il en est de même en voyage. L'ébullition, pendant au moins 5 minutes, détruit les parasites, mais le goût de l'eau bouillie et les difficultés à éviter une contamination micro biologique lors de sa conservation en limitent l'intérêt. L'eau en bouteille, issue de sources souterraines protégées et dont les risques de pollution fécale sont minimes, est la forme d'eau à recommander aux patients immunosuppresse [51].

### III.4.2.2 Hygiène irréprochable

L'hygiène est une règle d'or pour le patient immunosuppresse qui doit éviter tout risque d'infection [52].

↳ Aucune plaie ne doit être négligée :

- Laver la plaie au savon et désinfecter.
- Vérifier la vaccination contre le tétanos.
- Surveiller une bonne cicatrisation (contacter un médecin rapidement si une cicatrice est rouge, chaude, douloureuse).

↳ Une toilette quotidienne est indispensable :

- Se doucher tous les jours, sans oublier les zones de plis pour éviter les risques de macération.
- Se laver les mains le plus souvent possible (avant de préparer le repas et de manger, après l'utilisation des toilettes).
- Une bonne hygiène buccale (brossage après chaque repas, utilisation de brossettes) doit être assurée afin de prévenir l'hyperplasie gingivale liée à la prise de ciclosporine.

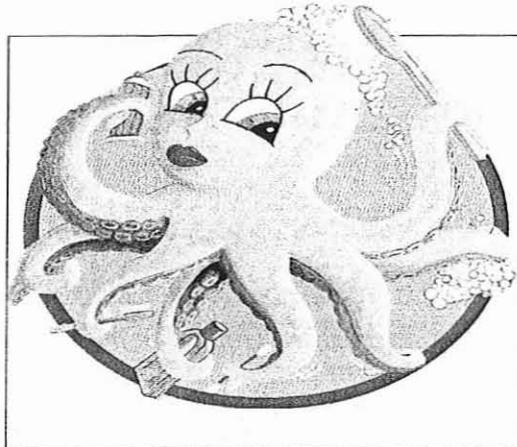


Figure 12 : Hygiène irréprochable (D'après le laboratoire Conseil Oberlin).

### III.4.2.3 Exposition au soleil

Pour le patient immunosupprimé, le soleil doit être considéré comme un ennemi, car il est le facteur essentiel de cancers cutanés, en particulier du mélanome malin, dont la fréquence est augmentée chez ce type de population. Cela s'explique par une diminution des défenses immunitaires de la peau par les rayons UV. D'autant plus que les rayons UVB sont la cause principale d'une altération du génome et de l'ADN des cellules. Cet effet est renforcé par les UVA [52][53][54][55].

#### ➤ Carcinome

Le carcinome ou épithélioma basocellulaire est une prolifération de kératinocytes. Généralement, de bon pronostic, car sans métastase, le traitement est chirurgical sous anesthésie locale.

Le carcinome épidermoïde ou spinocellulaire, plus fréquent que le carcinome basocellulaire, débute par un épaississement kératinisé de la peau. Il est de bon pronostic s'il est retiré précocement.

#### ➤ Mélanome

Le mélanome est une prolifération de mélanocytes qui se manifeste par l'apparition soudaine ou la modification d'un grain de beauté (ou naevus). Le seul traitement est l'exérèse complète de la tumeur le plus précocement possible.

Pour détecter à temps un mélanome, la surveillance des grains de beauté est indispensable et peut s'aider d'un moyen mnémotechnique dit "ABéCéDairE" : A pour Asymétrie, B pour bords irréguliers, C pour couleur non homogène, D pour grande Dimension (> 6 mm), E pour caractère Evolutif.

L'exposition au soleil est, bien entendu, interdite. Malgré tout, le patient immunosupprimé est tenu de se protéger efficacement à l'aide d'une application répétée (toutes les 2 heures) de crème solaire d'indice de protection élevé (> 50) sur les zones découvertes.

Le pharmacien d'officine est donc en première ligne pour inviter le patient à consulter régulièrement un dermatologue et lui conseiller les produits solaires les plus adaptés.

### III.4.2.4 Vaccinations

Tout vaccin vivant (atténué) est contre-indiqué après transplantation d'organe [37].

Ce sont les vaccins contre :

- la rougeole, la rubéole, les oreillons,
- la varicelle,
- la fièvre jaune,
- la tuberculose (BCG).

Tous les autres vaccins sont autorisés, voire vivement conseillés. Ce sont les vaccins contre la poliomyélite, la rage, la grippe, l'hépatite B, la coqueluche, la typhoïde et

paratyphoïde, le choléra, la leptospirose, la brucellose, la diphtérie, le tétanos, le pneumocoque et le méningocoque A et B.

#### III.4.2.5 Voyages

Les voyages sont à prévoir à l'avance et il convient d'en informer le médecin hospitalier [25][37].

Les voyages en zone tropicale représentent un risque supplémentaire d'infection, notamment parasitaire. Cependant, tout voyage est envisageable à condition de :

- redoubler de vigilance en matière d'hygiène et de diététique ;
- emporter une crème à indice de protection élevé ;
- vérifier les vaccinations ;
- prendre le stock nécessaire de médicaments ;
- prévoir un sac isotherme (20 à 30°C) pour la conservation de certains produits (ciclosporine) ;
- prévoir un formulaire E112 (en Europe), ainsi qu'une assurance rapatriement



Figure 13 : En voyage [56].

#### III.4.2.6 Activités sportives

La pratique sportive, à distance de la transplantation, est tout à fait possible, voire même conseillée. D'abord pour lutter contre l'ostéoporose cortisonique, l'activité physique doit être suffisante. Ensuite, un minimum d'exercice favorise le maintien de la santé. Il est conseillé, notamment dans le cas de la transplantation cardiaque, de pratiquer des activités demandant des efforts prolongés, mais non violents (comme par exemple les promenades à pied, la natation, le vélo). Dans tous les cas, une période d'échauffement est nécessaire.

#### III.4.2.7 Contraception et désir de grossesse

La contraception est indispensable lors de certains traitements immunosuppresseurs, comme par exemple le mycophénolate mofétil, muromonab CD3, basiliximab.

Une contraception orale peut être proposée.

Parmi les moyens locaux, le préservatif apparaît comme le meilleur contraceptif dans la période précoce. Le stérilet est contre-indiqué en raison des risques infectieux.

La ciclosporine et le tacrolimus ne sont pas tératogènes, et la grossesse peut être envisagée, à condition que la fonction de l'organe transplanté soit convenable et qu'un délai de un an minimum entre grossesse et transplantation soit respecté [38]. Ces grossesses à risque nécessitent néanmoins une surveillance rigoureuse. Dans la plupart des cas, elles évoluent avec succès. L'accouchement avant terme est fréquent et les retards de croissance intra-utérine s'observent régulièrement. Cependant, la croissance et le développement des enfants sont normaux.

Ainsi, la naissance d'un enfant d'une mère transplantée est une victoire sur l'épreuve physique et morale que représente la greffe.

#### III.4.3 Conclusion

Après la transplantation, de nombreux conseils sont prodigués par l'ensemble des acteurs de la santé. Ces conseils sont, la plupart du temps, oraux et sont parfois accompagnés de documents écrits. Certains sont réalisés par les associations (carnet de santé par l'Association Nationale des Transplantés Hépatiques), d'autres par les laboratoires (les mémos du transplanté par le laboratoire Roche) ou encore par les différents acteurs de santé eux-mêmes (diététicien, pharmacien,...).

**PARTIE IV**  
**IMPLICATION DU PHARMACIEN**  
**D'OFFICINE DANS LE SUIVI DU PATIENT**  
**GREFFÉ**

**Enquête auprès de cent pharmaciens interrogés  
en Lorraine.**

## IV.1 PRESENTATION DE L'ENQUETE

### IV.1.1 Les objectifs

Depuis la sortie de la réserve hospitalière de la ciclosporine (NEORAL® et SANDIMMUN®), le 15 novembre 1999, le pharmacien d'officine dispose, plus que jamais, d'une place privilégiée dans la prise en charge du patient greffé. Tout en proposant sa proximité, sa disponibilité, son écoute, ainsi que son soutien psychologique, l'officiel devrait assurer un meilleur suivi du malade et de sa pathologie. Toutefois, on peut se demander comment l'officiel se sent impliqué dans la prise en charge de ces nouveaux patients.

Il nous a donc semblé intéressant de :

- mettre en évidence la rencontre du pharmacien d'officine avec le patient greffé tant au niveau quantitatif (augmentation, chaque année, du nombre de greffés) que qualitatif (niveau de dialogue et de conseils) ;
- déterminer le niveau de préparation et les besoins de l'officiel en matière de formation et d'informations sur les traitements du patient greffé ;
- recueillir l'opinion sur son rôle dans la délivrance des immunosuppresseurs et le suivi du patient greffé.

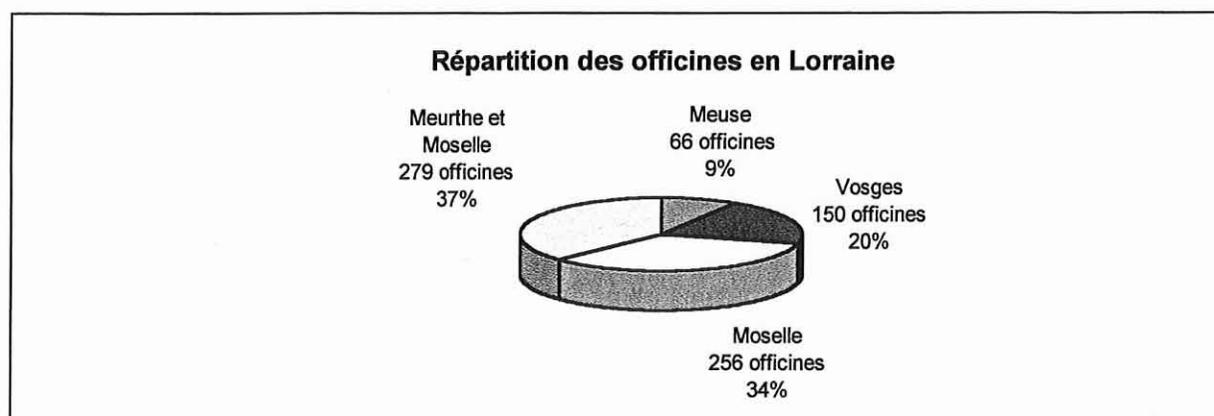
### IV.1.2 La population étudiée

Cent pharmaciens d'officine de la région lorraine, choisis au hasard, ont été invités à répondre à un questionnaire.

- Le choix de l'échantillon

Pour que l'échantillon soit représentatif des différents départements de la Lorraine, le choix des cent officines s'est fait, de façon proportionnelle au nombre d'officines par département (par exemple, la Meuse représente 9% du nombre d'officines en Lorraine et donc 9 pharmacies en Meuse ont été choisies).

D'après les statistiques de l'Ordre des Pharmaciens, au 31 décembre 1998 [57], la région lorraine compte, en tout, 751 pharmacies d'officines, dont 279 en Meurthe-et-Moselle (ce qui représente 37 % des officines lorraines), 256 en Moselle (soit 34 %), 150 dans les Vosges (soit 20 %) et 66 en Meuse (soit 9 %) (cf. graphique n°1).



*Graphique n° 1*

A l'aide des pages jaunes de l'annuaire téléphonique, cent pharmacies ont été tirées au sort, parmi lesquelles :

- 37 pharmacies en Meurthe-et-Moselle ;
- 34 pharmacies en Moselle ;
- 20 pharmacies dans les Vosges ;
- 9 pharmacies en Meuse.

Le choix des cent pharmacies n'a pu se faire à partir de la population lorraine (nombre d'habitants par département et par commune).

En effet, deux facteurs auraient posé des problèmes de représentativité des différents départements de la région :

- la disparité de la répartition de la population dans chaque département (par exemple, la Meuse ne comporte pas de villes de plus de 30000 habitants);

- les conditions imposées par le principe du "*quorum*", limitant le nombre de pharmacies en fonction du nombre d'habitants à desservir, et variable selon les départements (la Moselle faisant une exception).

- Le principe du "*quorum*" (voir annexe 2)

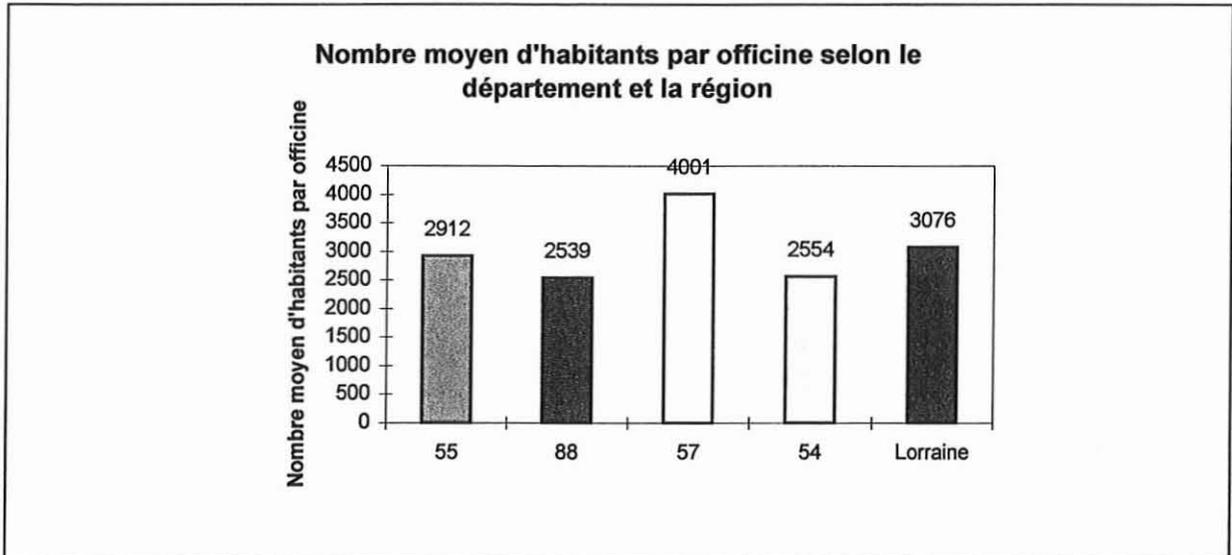
D'après le principe du "*quorum*" (loi de répartition du 25 février 1957), aucune création d'officine ne peut être envisagée dans les villes où la licence a déjà été accordée à :

- une officine pour 3000 habitants dans les villes d'une population de 30000 habitants et plus;
- une officine pour 2500 habitants dans les villes d'une population supérieure ou égale à 5000 habitants et inférieure à 30000 habitants;
- une officine par tranche entière de 2000 habitants dans les communes d'une population inférieure à 5000 habitants.

En Lorraine, seule la Moselle fait exception, puisque aucune création d'officine ne peut être accordée dans les villes où une licence a déjà été délivrée pour 5000 habitants quelle que soit la densité démographique des villes. Cette exception s'applique également dans les départements de l'Alsace.

Il est à noter qu'une nouvelle loi de répartition, votée le 27 juillet 1999, a été mise en application le 21 mars 2000. Cette loi autorise la délivrance d'une licence par tranche entière de 2500 habitants pour les communes de moins de 30 000 habitants et d'une licence par tranche entière de 3000 habitants pour les communes dont le nombre d'habitants est égal ou supérieur à 30 000. De plus, les départements de la Moselle, du Haut-Rhin et du Bas-Rhin voient leur quota de population abaissé de 5000 à 3500 habitants pour la création d'une officine.

Or, le rapport "nombre d'habitants / nombre d'officines" dans chaque département [58] (voir annexe 3), c'est-à-dire le nombre moyen d'habitants par officine, nous permet de constater que dans la pratique, la répartition des habitants entraîne des disparités (cf. graphique n°2).



Graphique n° 2

On observe ici, que la Moselle, en comptant en moyenne 4001 habitants par officine, fait exception (*voir "quorum"*). De nombreuses dérogations faites au "*quorum*" tendent à faire baisser le quota de 5000 habitants par officine. Ainsi, les nouvelles dispositions de la loi de répartition (juillet 1999) concernant la Moselle permettent d'échapper plus facilement à la voie dérogatoire pour toute création d'officine.

A l'inverse, dans le cas de la Meuse, toutes les possibilités de création d'officine ne sont pas exploitées. Ainsi, une officine en Meuse draine en moyenne plus d'habitants que dans les départements des Vosges et de la Meurthe-et-Moselle.

#### IV.1.3 L'élaboration du questionnaire

Le questionnaire présente deux parties (*cf. annexe 3*) :

- une première partie, démographique (constituée de 4 questions), permet de situer l'officine en matière de fréquentation et d'environnement;
- une deuxième partie (constituée de 8 questions), évoque le problème lié à la prise en charge du patient greffé à l'officine, consécutive à la sortie de la réserve hospitalière de la ciclosporine et prochainement des autres immunosuppresseurs.

#### IV.1.4 Réalisation pratique

L'enquête a été réalisée sur une période d'une quarantaine de jours, du 6 décembre 1999 (date d'expédition des questionnaires) au 15 janvier 2000 (collecte des dernières réponses).

Les cent questionnaires ont été adressés par courrier, accompagnés d'une lettre explicative et d'une enveloppe pré-affranchie libellée au nom et à l'adresse de retour. Les pharmaciens titulaires sollicités avaient à répondre au questionnaire et devaient le renvoyer avant le 20 décembre. Tout en respectant l'anonymat des réponses, un code a été apposé en haut de chaque questionnaire afin de pouvoir contrôler l'origine géographique des répondants et de permettre une relance téléphonique ciblée.

Au 30 décembre 1999, 59 % des pharmaciens d'officine avaient répondu spontanément.

Après relance téléphonique, le taux de réponses recueillies, au 15 janvier 2000, s'élevait à 76 %; ce qui représente plus de 10 % des pharmacies de la région lorraine.

## IV.2 ANALYSE DE LA POPULATION ETUDIEE

Ce chapitre vient analyser la première partie du questionnaire : « démographie ».

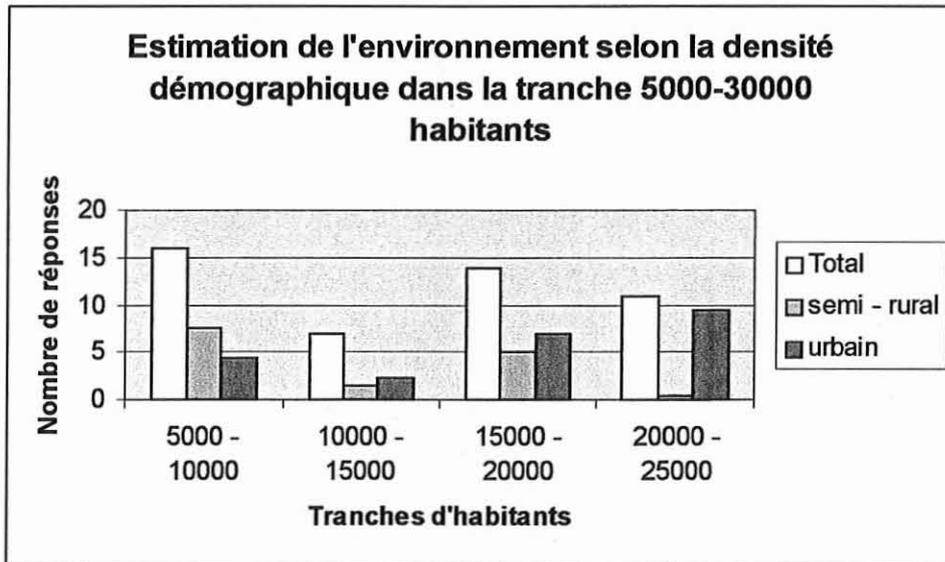
### IV.2.1 Mise au point sur les zones géographiques de notre étude

#### Question n° 4 : Quel est l'environnement de votre officine ? Urbain, semi-rural ou rural ?

Nous avons choisi les critères démographiques du *quorum* (loi de répartition de février 1957) dans notre étude pour désigner :

- l'environnement urbain à la classe « une officine pour 3000 habitants »;
- l'environnement semi-rural à la classe « une officine pour 2500 habitants »;
- l'environnement rural à la classe « une officine par tranche entière de 2000 habitants ».

Or, l'analyse de la perception des pharmaciens de l'environnement de leur officine a fait apparaître un groupe se considérant comme urbain alors que la population de la commune où se situe leur officine (semi-rural) ne les y classait pas, selon les critères démographiques du *quorum* (cf. graphique n° 3).



*Graphique n° 3*

Note : La tranche "25 000 à 30 000 habitants" n'est pas représentée dans notre étude.

L'analyse des réponses nous a permis de définir, tous départements confondus, quatre groupes d'officines :

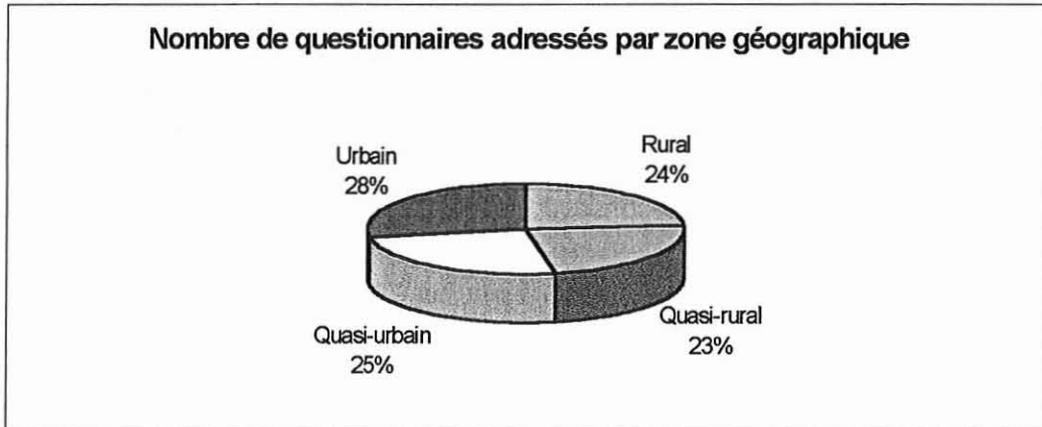
- l'environnement est dit **rural (R)** pour les communes de moins de 5000 habitants;
- l'environnement est dit **quasi-rural (QR)** pour les communes de 5000 à moins de 15000 habitants;
- l'environnement est dit **quasi-urbain (QU)** pour les communes de 15000 à moins de 30000 habitants;
- l'environnement est dit **urbain (U)** pour les communes de 30000 habitants et plus.

Nous n'avons pas touché aux critères démographiques du *quorum*, nous avons simplement créé deux sous-classes (QR et QU) entre 5000 et 30000 habitants.

Les analyses et corrélations s'appuyant sur la démographie reprendront donc ces 4 groupes comme groupes de référence.

Dans notre échantillon initial, ces quatre groupes d'officines se retrouvent équi-représentées (cf. *graphique n° 4*) :

- 24 % d'officines interrogées en milieu dit rural;
- 23 % d'officines interrogées en milieu dit quasi-rural;
- 25 % d'officines interrogées en milieu dit quasi-urbain;
- 28 % d'officines interrogées en milieu dit urbain.



*Graphique n° 4*

#### IV.2.2 Répartition des réponses

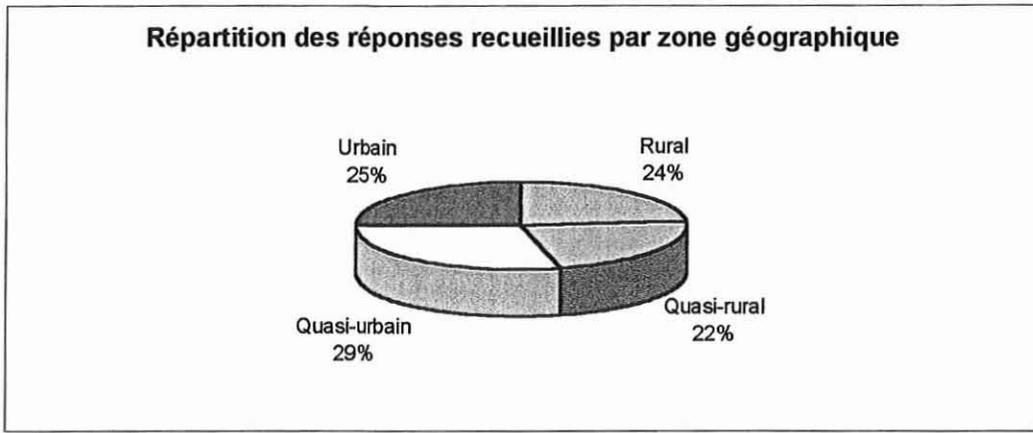
##### IV.2.2.1 Répartition des réponses en fonction de la zone géographique

Parmi les 76 % de réponses recueillies, les taux de réponses varient en fonction des zones géographiques. Ainsi, se succèdent les milieux quasi-urbain (88 %), rural (75 %), semi-rural (74 %) et urbain (68 %).

Le milieu urbain a donc le moins répondu à ce questionnaire à l'opposé du milieu quasi-urbain ayant le taux de réponses le plus élevé.

Cela tend à valider l'existence d'une classe quasi-urbaine qui se différencie nettement du milieu urbain au niveau des taux de réponses.

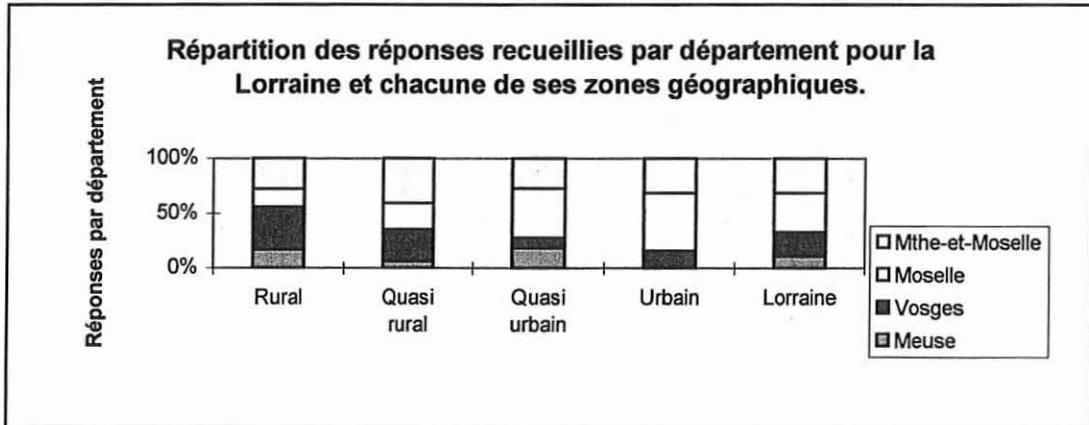
Parmi les réponses recueillies, 25 % des réponses représentent le milieu urbain, 29 % le milieu quasi-urbain, 22 % le milieu quasi-rural et 24 % le milieu rural (cf. *graphique n° 5*).



*Graphique n° 5*

L'échantillon des réponses obtenues présente une proportion sensiblement identique à celle de l'échantillon initial. En d'autres termes, la répartition, par zone géographique, des réponses reçues en fonction des réponses envoyées ne présente pas de variations notables.

☞ Voyons maintenant, la représentativité des départements de la région dans chaque zone géographique (cf. graphique n° 6).



*Graphique n° 6*

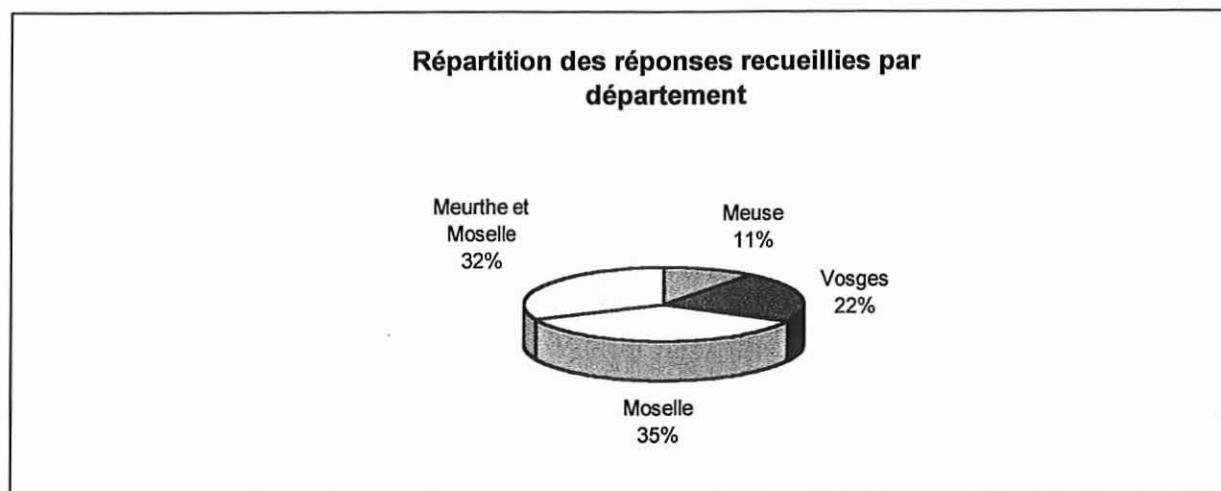
Les milieux urbain et quasi-urbain sont largement représentés par la Moselle (respectivement 52 % et 46 %). Le milieu quasi-rural est majoritairement représenté par le département de la Meurthe-et-Moselle (41 %), tandis que le milieu rural l'est par les Vosges (38 %).

#### IV.2.2.2 Répartition des réponses en fonction du département

Parmi les 76 % de réponses recueillies, les taux de réponses varient en fonction des départements. Ainsi, se succèdent la Meuse (89 %), les Vosges (85 %), la Moselle (79 %) et la Meurthe-et-Moselle (65 %).

La Meurthe-et-Moselle a donc le moins bien répondu à ce questionnaire, les trois départements précédents ayant des taux de réponses presque équivalents (taux d'erreur +/- 5%).

Parmi les réponses recueillies, 35 % représentent la Moselle, 32 % la Meurthe-et-Moselle, 22 % les Vosges et 11 % la Meuse (cf. graphique n° 7).

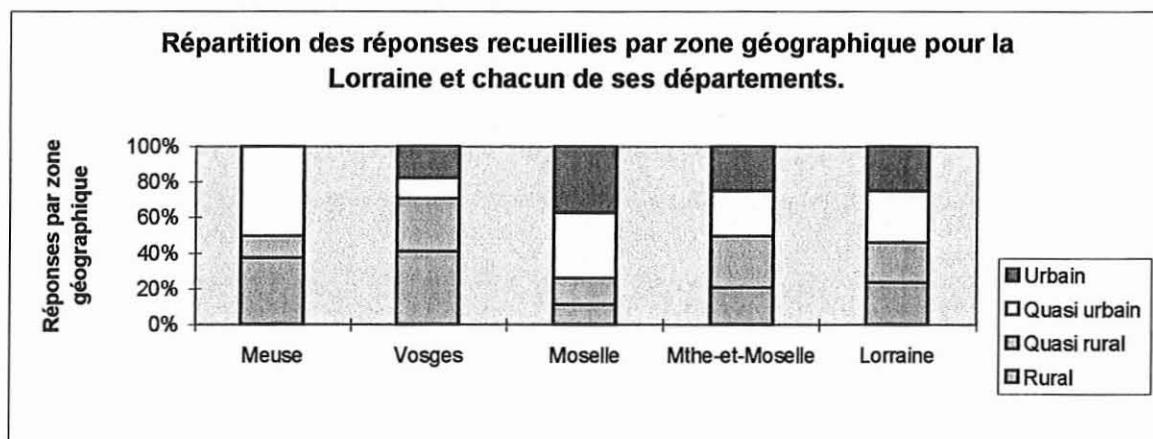


Graphique n° 7

L'échantillon des réponses obtenues présente une proportion sensiblement identique à celle de l'échantillon initial en fonction des départements. En d'autres termes, la répartition, par département, des réponses reçues en fonction des réponses envoyées ne présente pas de disparités notables. Tout au plus, peut-on noter un taux de réponses légèrement supérieur dans les départements plus ruraux.

Notons que la comparaison des réponses entre les départements ne sera pas aussi fiable que celle entreprise pour les zones géographiques. En effet, la taille des échantillons des départements de forte densité démographique (54 et 57) est plus importante que celle des deux départements ruraux (55 et 88).

☞ Voyons maintenant, la représentativité des zones géographiques dans chaque département.



Graphique n° 8

Le graphique n° 8 vient compléter le graphique n° 6. Il permet de mettre en évidence, en Moselle, la sur-représentativité des milieux urbain et quasi-urbain par rapport aux milieux rural et quasi-rural.

#### IV.2.3 Nombre moyen de pharmaciens par officine

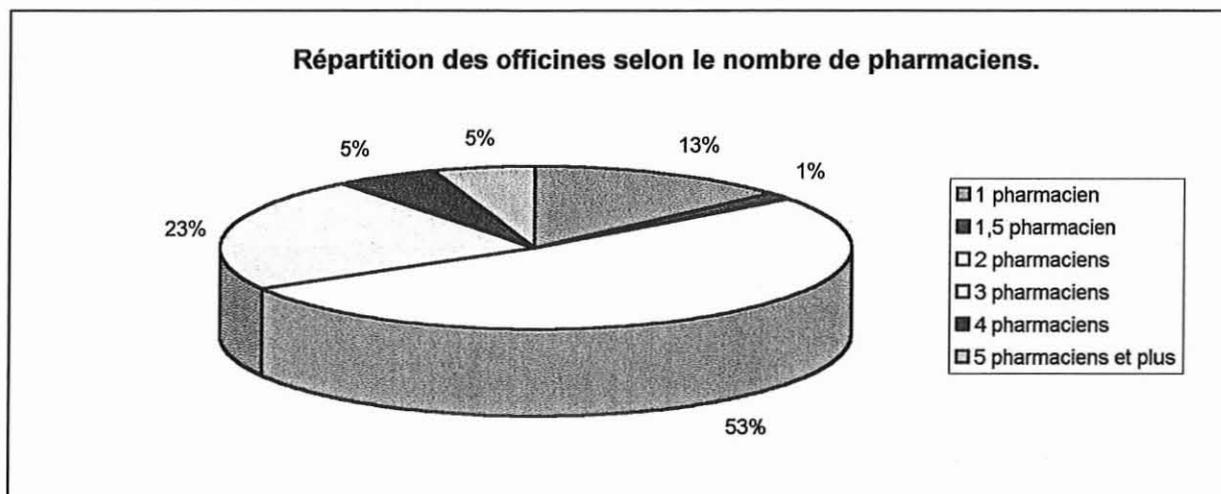
**Question n° 1 : Quel est le nombre de pharmaciens présents dans votre officine ?**

D'après notre étude, une pharmacie d'officine en Lorraine compte en moyenne **2,35 pharmaciens**.

Rappelons que le nombre de pharmaciens assistants dépend de l'importance du chiffre d'affaires annuel. D'après le Journal officiel n° 18 du 22 janvier 2000, il faut compter un assistant par tranche de 5 400 000 F de chiffre d'affaires (*cf. annexe 5*).

#### IV.2.3.1 Répartition du nombre de pharmaciens par officine

Le graphique n° 9 confirme la valeur de la moyenne générale trouvée ci-dessus.

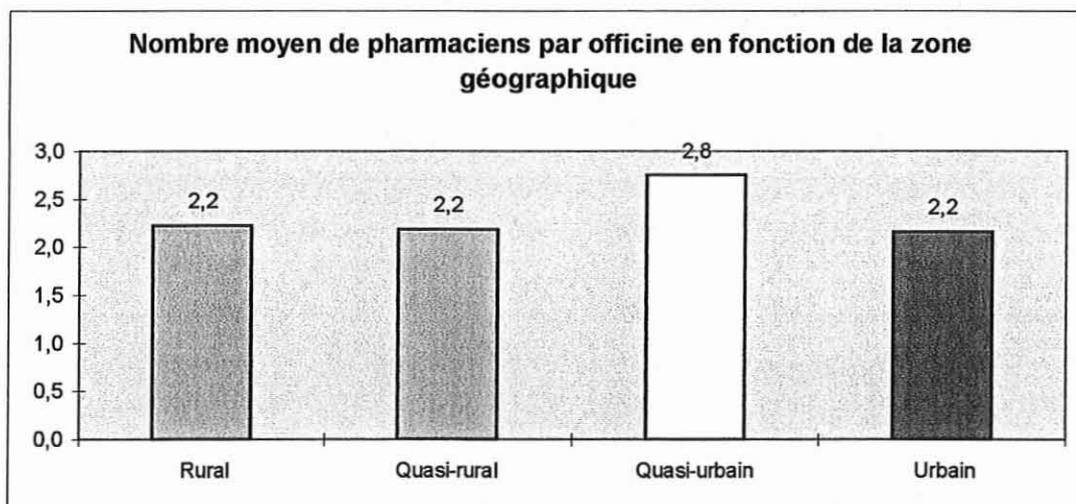


*Graphique n° 9*

14 % des officines comptent 1 à 1,5 pharmaciens, plus de la moitié (53 %) comptent 2 pharmaciens, 23 % en comptent 3, enfin 8 % en comptent 4, 5 et plus.

#### IV.2.3.2 Nombre moyen de pharmaciens par officine en fonction de la zone géographique

D'après le graphique n° 10, le milieu quasi-urbain présente en moyenne 2,8 pharmaciens par officine, contre 2,2 pour les autres milieux (rural, quasi-rural et urbain).



*Graphique n° 10*

D'après notre étude, le milieu quasi-urbain concentre les officines les plus importantes en matière de nombre de pharmaciens et donc de chiffre d'affaires.

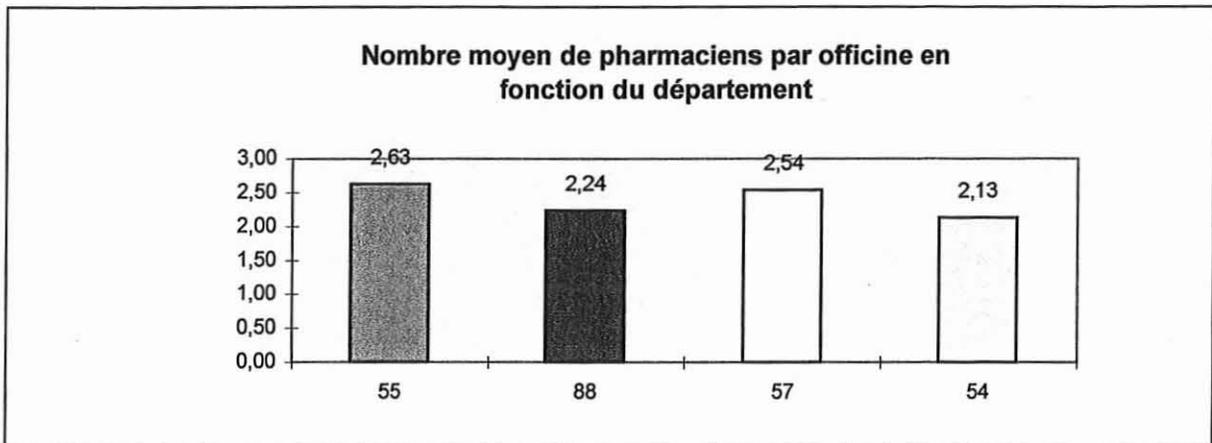
Il serait intéressant de vérifier par la suite, l'existence d'une corrélation entre le nombre moyen de pharmaciens (chiffre d'affaires) et le nombre moyen de clients journaliers.

D'après le graphique n° 6, on constate que la Moselle et la Meuse représentent les 2/3 du milieu quasi-urbain (respectivement 46 % et 18 %). On peut alors se demander si ces départements (57 et 55), qui drainent le plus d'habitants par officine (cf. graphique n° 2), n'ont pas d'influences importantes sur le graphique n° 10.

#### IV.2.3.3 Nombre moyen de pharmaciens par officine en fonction du département

Le nombre moyen de pharmaciens par officine en Meuse et en Moselle est le plus important (2,63 et 2,54).

Dans les Vosges et en Meurthe-et-Moselle, il est respectivement de 2,24 et 2,13.



*Graphique n° 11*

Si on compare le nombre moyen de pharmaciens par officine estimé de notre étude avec le nombre moyen d'habitants par officine et par département (cf. graphique n° 2), on s'aperçoit que les départements dans lesquels les officines drainent le plus d'habitants sont ceux qui présentent le nombre moyen de pharmaciens le plus élevé, c'est à dire la Meuse et la Moselle.

Ceci prouve la véracité des réponses des pharmaciens, car il va de soi que le nombre d'habitants est proportionnel au nombre de malades et donc au chiffre d'affaires !

#### IV.2.4 Nombre moyen de clients par jour

##### Question n° 2 : Pouvez-vous estimer le nombre de clients journaliers ?

En Lorraine, une officine voit passer, en moyenne, **175 clients par jour**.

Pour les plus petites, il s'agit de 50 clients jour; pour les plus grandes, 800 clients jour.

##### IV.2.4.1 Répartition des officines selon le nombre de clients

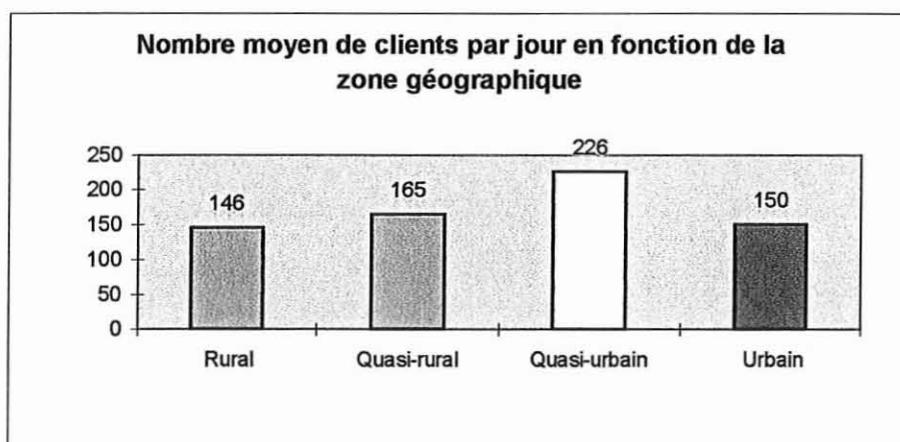
La majorité des officines (58 %) se situe dans une fourchette de 100 à 199 clients journaliers (soit 29 % de 100 à 149, et autant de 150 à 199).



D'autre part, 30 % des officines ont 200 et plus de clients jour. Enfin, 12 % en ont moins de 100.

#### IV.2.4.2 Nombre moyen de clients par jour en fonction de la zone géographique

De la même manière que le nombre moyen de pharmaciens, le nombre de clients journaliers est largement supérieur en milieu quasi-urbain (226) que dans les trois autres milieux (165, 150, 146 en milieux quasi-rural, urbain et rural).

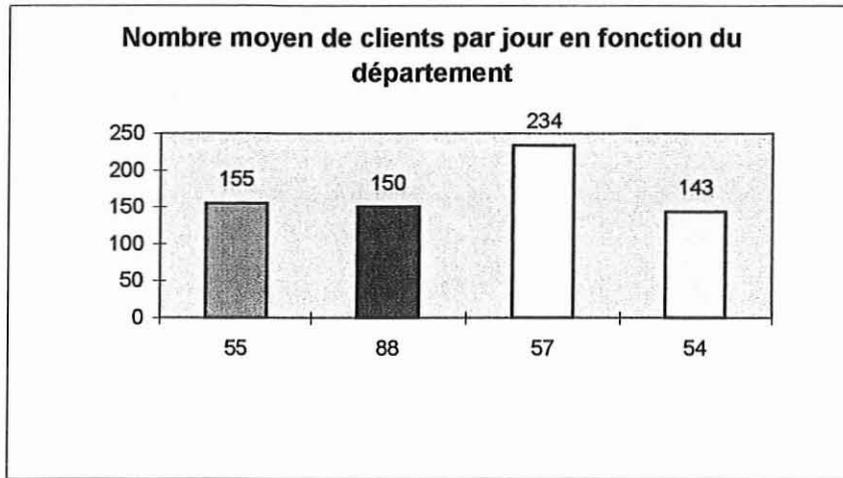


Il apparaît une nette corrélation entre le nombre de pharmaciens (donc du chiffre d'affaires) et le nombre de clients journaliers, car le graphique n° 13 présente le même profil que le graphique n° 10.

Ceci prouve, une fois encore, la véracité des réponses des pharmaciens.

#### IV.2.4.3 Nombre moyen de clients par jour en fonction du département

En Moselle, une officine draine en moyenne 234 clients par jour. Dans les autres départements de Lorraine, une officine en draine beaucoup moins : de 155 (en Meuse) à 150 (dans les Vosges) et 143 (en Meurthe-et-Moselle). Cette différence confirme l'exception, en Moselle, du principe du *quorum*.



Graphique n° 14

En comparant, pour chaque département, le nombre moyen de clients journaliers de notre étude (graphique n° 14) avec le nombre d'habitants par officines en Lorraine (graphique n° 2), nous constatons que les deux graphiques se superposent. En effet, la Moselle vient en première ligne (4001 habitants par officine), la Meuse en deuxième ligne (2912 habitants par officine), enfin suivent la Meurthe-et-Moselle et les Vosges (respectivement 2554 et 2539 habitants par officine).

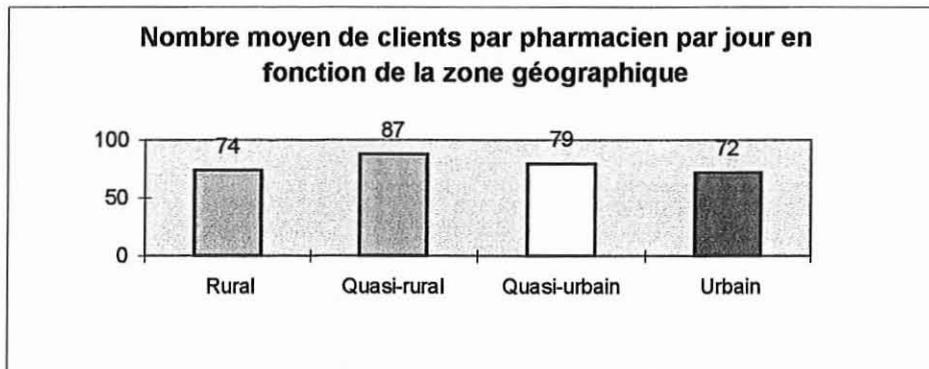
Le nombre de malades est effectivement proportionnel au nombre d'habitants.

*Voyons maintenant, si le nombre moyen de clients par jour est corrélé à celui du nombre moyen de clients par pharmacien par jour.*

Dans notre étude, le **nombre de clients par pharmacien et par jour** s'étend de 20 à 250. La moyenne générale est de **78 clients**.

#### IV.2.4.4 Nombre moyen de clients par pharmacien par jour en fonction de la zone géographique

Ce nombre moyen de clients par pharmacien par jour ne présente pas de différences importantes entre les zones géographiques. Il s'étend de 72 en milieu urbain à 87 en milieu quasi-rural. D'autre part, en milieu quasi-urbain, ce nombre, s'élevant à 79, ne se démarque pas des autres.

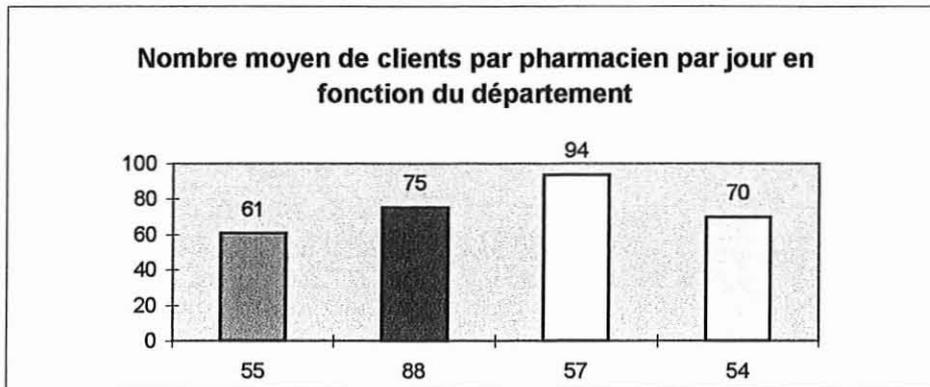


Graphique n° 15

Quel que soit le milieu, la charge de travail d'un pharmacien est la même. On pourrait même penser que le taux d'écoute est meilleur en ville (à 72 clients par pharmacien) qu'à la campagne (à 87 clients par pharmacien).

IV.2.4.5 Nombre moyen de clients par pharmacien par jour en fonction du département

Le nombre moyen de clients par pharmacien par jour s'étend de 61 en Meuse à 94 en Moselle. La Moselle est une fois de plus en première ligne.



*Graphique n° 16*

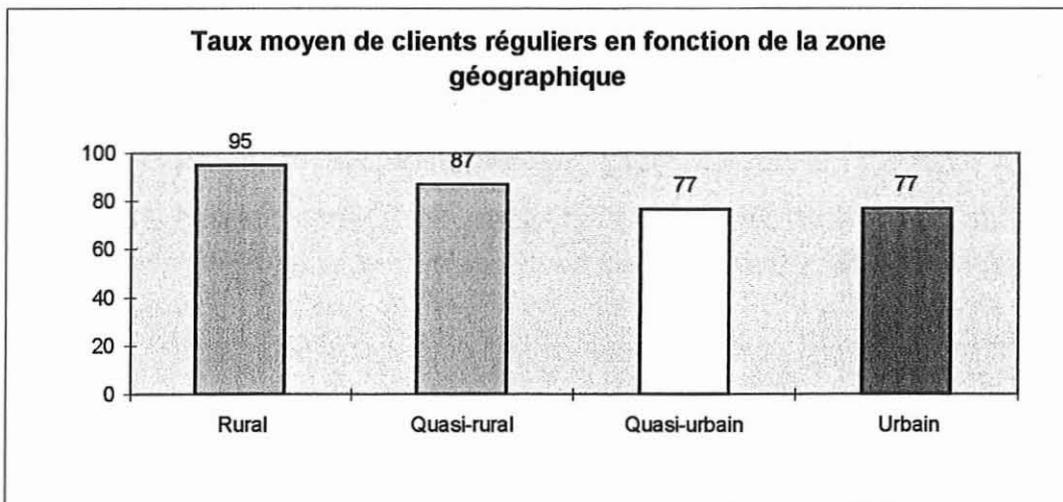
IV.2.5 Taux de clientèle régulière

**Question n° 3 (a) : Pouvez-vous estimer, en pourcentage, la nature de la clientèle, en matière de fréquentation (clientèle de passage et clientèle régulière) ?**

Parmi toutes les officines étudiées, la clientèle régulière va de 15 à 100% avec une moyenne générale de **83 %**.

IV.2.5.1 Taux moyen de clientèle régulière en fonction de la zone géographique

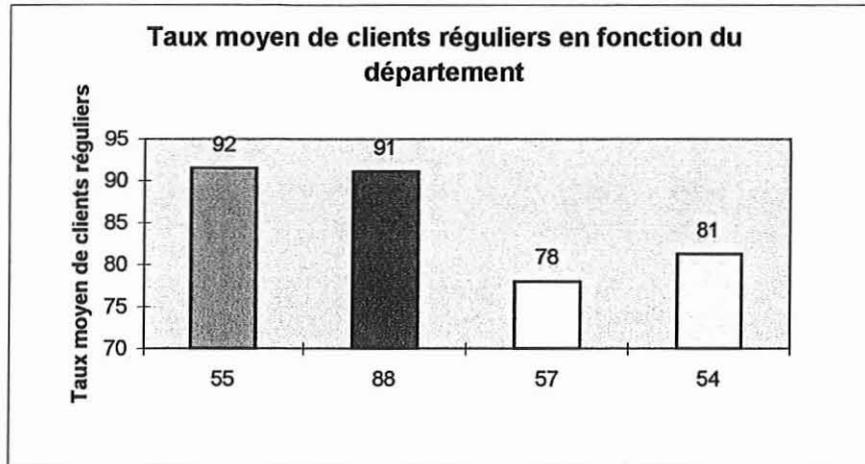
Le taux moyen s'échelonne de 77 % en milieu urbain à 95 % en milieu rural. Les résultats obtenus confirment une fidélisation de la clientèle plus importante en campagne qu'en ville et démontrent l'ancrage urbain de la classe quasi-urbaine.



*Graphique n° 17*

IV.2.5.2 Taux moyen de clientèle régulière en fonction du département

Ce taux passe de 78 % en Moselle et 81 % en Meurthe-et-Moselle à 91 % dans les Vosges et 92 % en Meuse.



*Graphique n° 18*

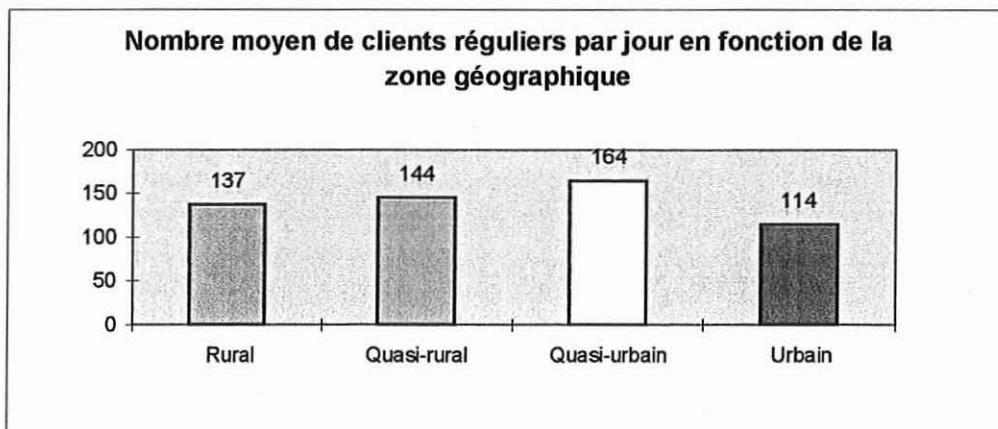
Ces chiffres recourent l'observation précédente : la clientèle est plus régulière dans les départements ruraux (88 et 55) que dans les autres départements (54 et 57).

*Voyons maintenant le nombre moyen de clients réguliers par jour.*

Il s'étend de 47,5 à 640 et sa moyenne générale est de **141**.

#### IV.2.5.3 Nombre moyen de clients réguliers par jour en fonction de la zone géographique

Ce nombre est, une fois de plus, le plus important en milieu quasi-urbain (164). Il est moyen en campagne (144 en milieu QR et 137 en milieu R) et le plus faible en milieu urbain (114).



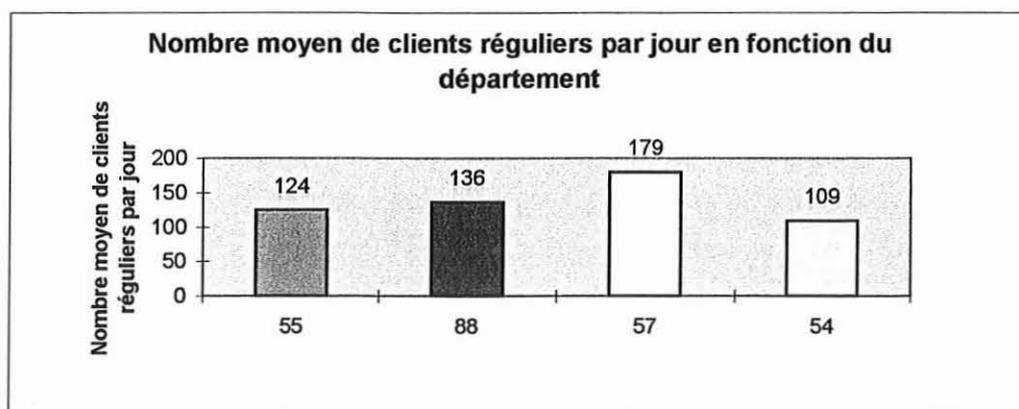
*Graphique n° 19*

On retrouve deux constats faits précédemment :

- le milieu quasi-urbain draine un nombre important de clients;
- le milieu urbain présente le moins de fidélisation de la part de sa clientèle.

#### IV.2.5.4 Nombre moyen de clients réguliers par jour en fonction du département

Nous retrouvons le profil du graphique n° 14, avec la Moselle en début de ligne (179 clients réguliers par jour) et la Meurthe-et-Moselle en fin de ligne (109 clients réguliers par jour).



Graphique n° 20

*Remarque* : il importe de différencier le nombre de clients qui est une donnée comptable, du nombre de clients réguliers qui est une estimation du pharmacien.

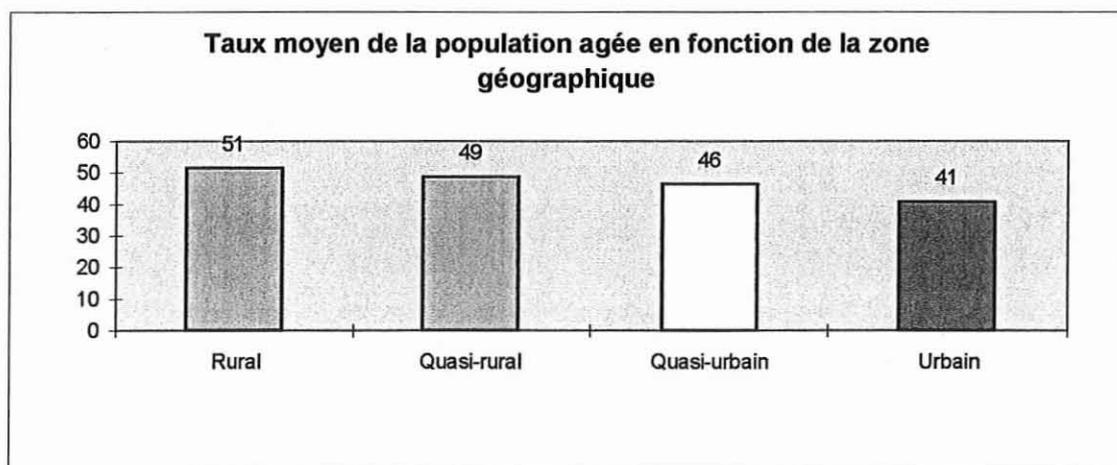
#### IV.2.6 Taux moyen de la population âgée

**Question n° 3 (b)** : Pouvez-vous estimer, en pourcentage, l'âge de la clientèle (personnes âgées, personnes en activité et population plus jeune) ?

Le **taux de la population âgée**, estimé par les pharmaciens, s'étend de 15 à 90 %. Sa moyenne générale est de 47 %.

##### IV.2.6.1 Taux moyen de la population âgée en fonction de la zone géographique

En milieu rural, plus de la moitié de la population (51 %) est considérée comme âgée. C'est en milieu urbain que la population âgée est la moins représentée (41 %).



Graphique n° 21

Le taux de vieillissement de la population dans les campagnes vient valider ces résultats.

Ceci nous permet de constater la fiabilité des estimations faites et donc la qualité des réponses.

### IV.3 ANALYSE DES RESULTATS

Ce chapitre vient analyser la deuxième partie du questionnaire : « Arrivée des immunosuppresseurs en ville ».

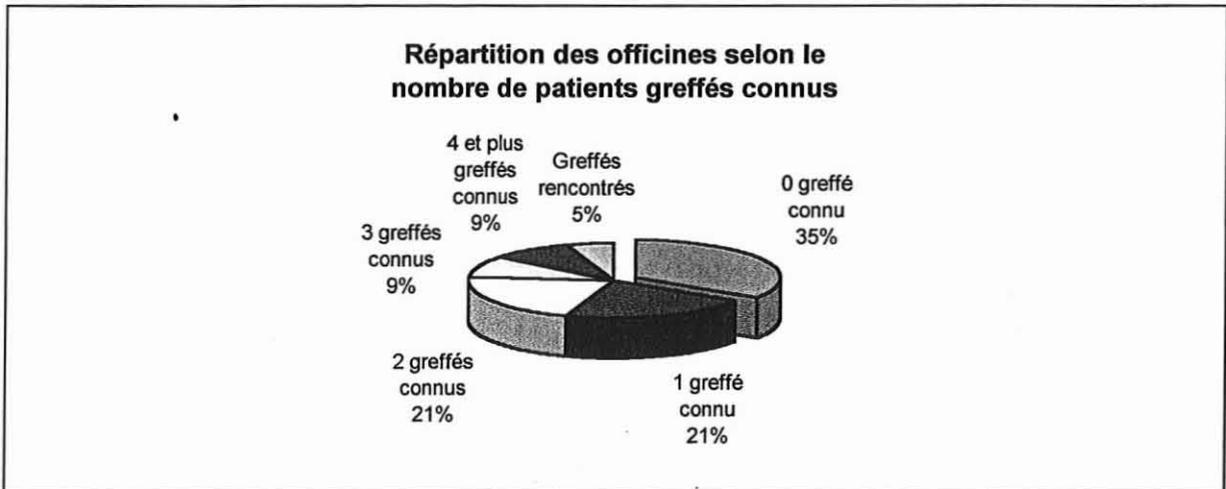
#### IV.3.1 Rencontre du pharmacien d'officine avec le patient greffé (questions 1 à 3).

**Question n°1 : Avant l'arrivée de la ciclosporine en ville, connaissiez-vous des patients greffés? Si oui, combien ?**

En Lorraine, le nombre de patients greffés connus à l'officine avant la sortie de la réserve hospitalière de la ciclosporine varie de 0 à 10. Il est estimé en moyenne à 1,46 (soit 105 greffés connus sur 76 officines).

##### IV.3.1.1 Répartition des officines en fonction du nombre de patients greffés connus

D'après ce graphique, 35 % des pharmaciens interrogés ne connaissaient pas de patients greffés dans leur officine. Parmi les 65 % restants, la majorité (42 %) en connaissent au moins 1 ou 2.



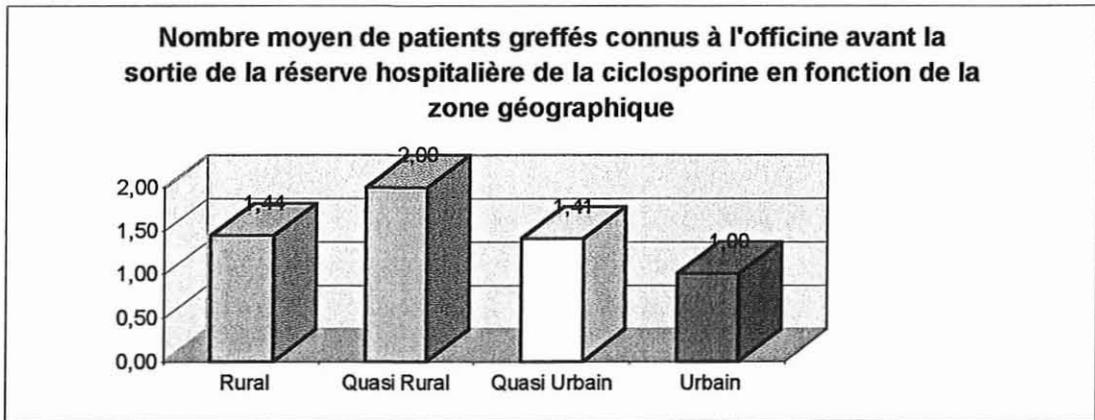
Graphique n° 22

*Note : greffés rencontrés = réponse "oui" mais pas de nombre donné à la suite de la question.*

##### IV.3.1.2 Nombre moyen de patients greffés connus en fonction de la zone géographique

En milieu quasi-rural, un pharmacien connaît en moyenne deux greffés. Tandis qu'en milieu urbain, il n'en connaît qu'un.

Globalement, 34 % des greffés sont connus en milieu quasi-rural, 25 % en milieu rural, 24 % en milieu quasi-urbain, et 17 % en milieu urbain.

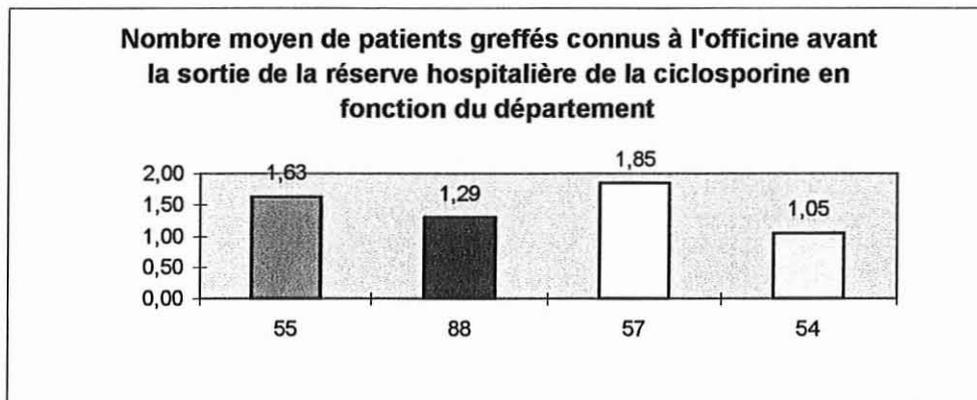


Graphique n° 23

On peut se demander si l'officine en ville n'est pas moins favorable au dialogue et à la perte d'anonymat qu'en campagne ? On a déjà pu constater que la clientèle la moins régulière se trouvait en milieu urbain. Dans ce cas, le pharmacien de ville est moins amené à rencontrer des greffés.

#### IV.3.1.3 Nombre moyen de patients greffés connus en fonction du département

Si la Moselle est à nouveau en première ligne avec un nombre moyen de 1,85 de patients greffés connus, soit 32 % des greffés connus, la Meurthe-et-Moselle est quant à elle en dernière position avec 1,05 patients greffés connus, soit 18 %.



Graphique n° 24

On pourrait penser que le département susceptible de rencontrer le plus de greffés est celui où se trouve le centre hospitalier des greffes, en l'occurrence le C.H.U. de Nancy-Brabois (54).

Or, d'après notre étude, il s'agit du contraire. En fait, c'est le département où il est le plus facile de retourner à l'hôpital où a eu lieu la greffe et donc probablement celui où les patients ont le moins de contact avec l'officinal.

**Question n° 2 : Sont-ils déjà venus vous demander conseil concernant leur traitement ?**  
Jamais ? Rarement ? Assez souvent ? Régulièrement ?

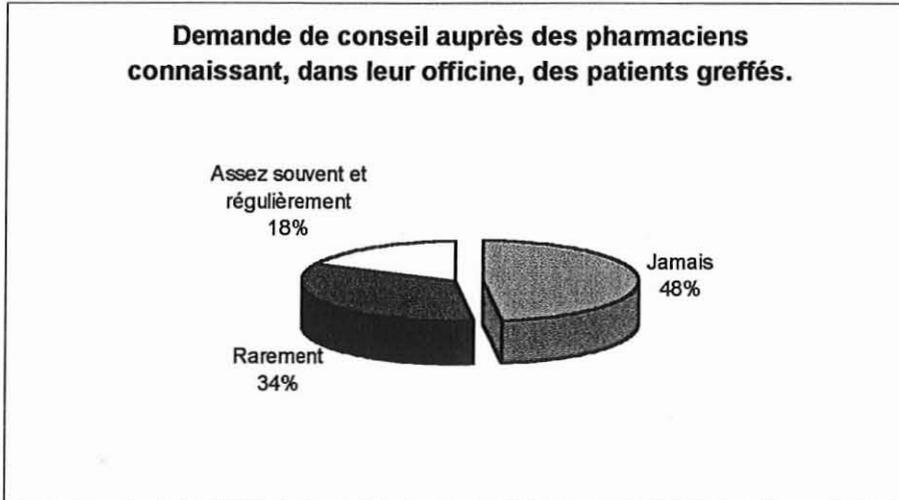
65 % des pharmaciens de notre étude (50 sur les 76 ayant répondu) connaissent des greffés et ont donc répondu à cette question.

#### IV.3.1.4 Répartition des demandes de conseil au pharmacien

48 % des pharmaciens connaissant des greffés affirment n'avoir jamais donné de conseil à ces patients.

52 % (plus de la moitié) des pharmaciens ont été sollicités pour répondre aux patients greffés :

- rarement (34 %),
- assez souvent et régulièrement (18 %).



*Graphique n° 25*

Le pharmacien d'officine semble donc peu sollicité par le patient greffé.

#### IV.3.1.5 Moyenne générale du niveau de demande de conseil

Il a été assigné une valeur pour chaque appréciation concernant la demande de conseil:

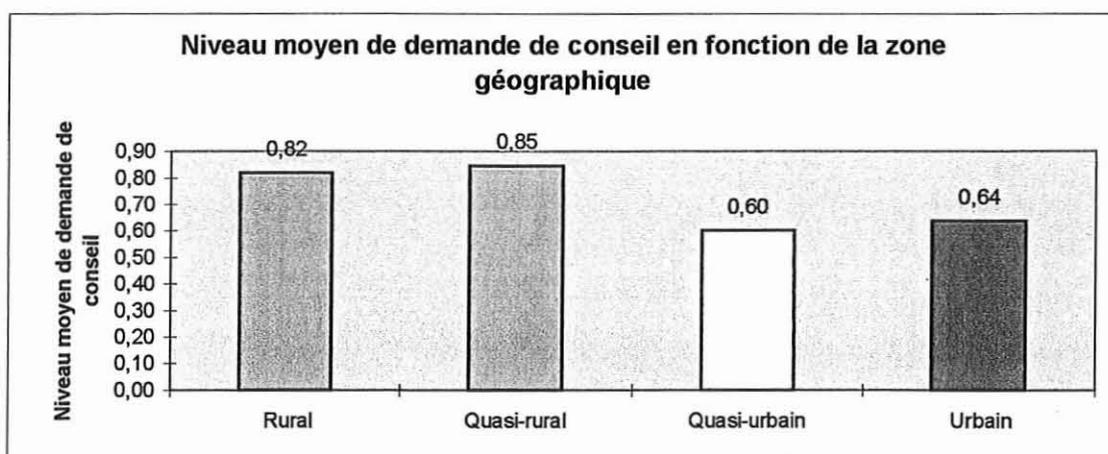
- « 0 » pour jamais,
- « 1 » pour rarement,
- « 2 » pour assez souvent,
- « 3 » pour régulièrement.

Le **niveau moyen de demande de conseil** en Lorraine s'élève à **0,72**.

Ce niveau apparaît comme très faible. Il permet de mettre en évidence le peu de dialogue établi avec le patient greffé à l'officine. Le patient greffé n'est donc pas familiarisé au monde officinal pour aborder les problèmes qu'il rencontre.

#### IV.3.1.6 Niveau moyen de demande de conseil en fonction de la zone géographique

Le niveau de demande de conseil est largement supérieur en campagne (0,85 en milieu QR et 0,82 en milieu R) qu'en ville (0,64 en milieu U et 0,60 en milieu QU).

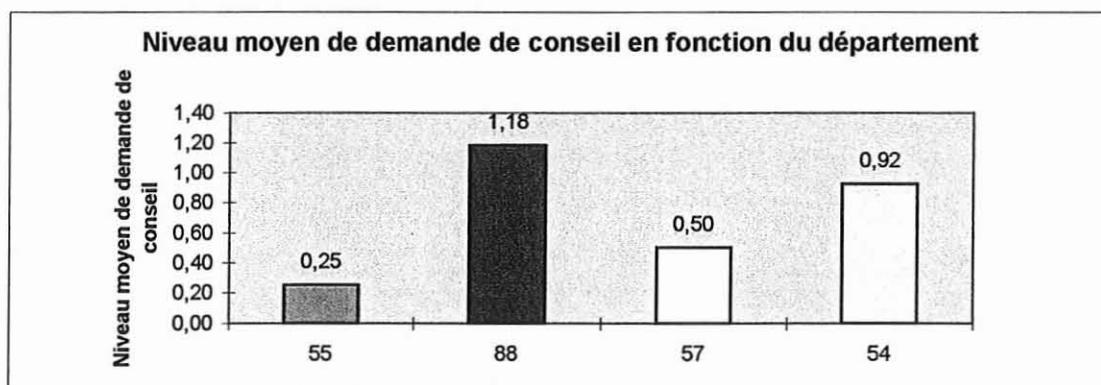


Graphique n° 26

On peut supposer qu'en campagne la perte d'anonymat et le besoin de dialogue du client, la disponibilité et l'écoute du pharmacien sont des éléments en faveur d'un terrain de confiance, d'un échange de meilleure qualité et donc de demandes de conseils plus fréquentes.

#### IV.3.1.7 Niveau moyen de demande de conseil en fonction du département

Les pharmaciens des Vosges et de Meurthe-et-Moselle semblent avoir plus de demandes de conseil (avec un niveau respectif de 1,18 et 0,92) que les mosellans (0,50) ou les meusiens (0,25).



Graphique n° 27

Il importe de rappeler que la comparaison entre les départements est toujours délicate, les échantillons de certains départements étant très faibles.

**Question n° 3 : Depuis l'arrivée de la ciclosporine, combien de patients greffés sont-ils venus chercher leur traitement ?**

En Lorraine, le **nombre de patients greffés sous ciclosporine** par officine varie de 0 à 5. Il est estimé en moyenne à **1,08 par officine** (soit 82 patients traités sur 76 officines).

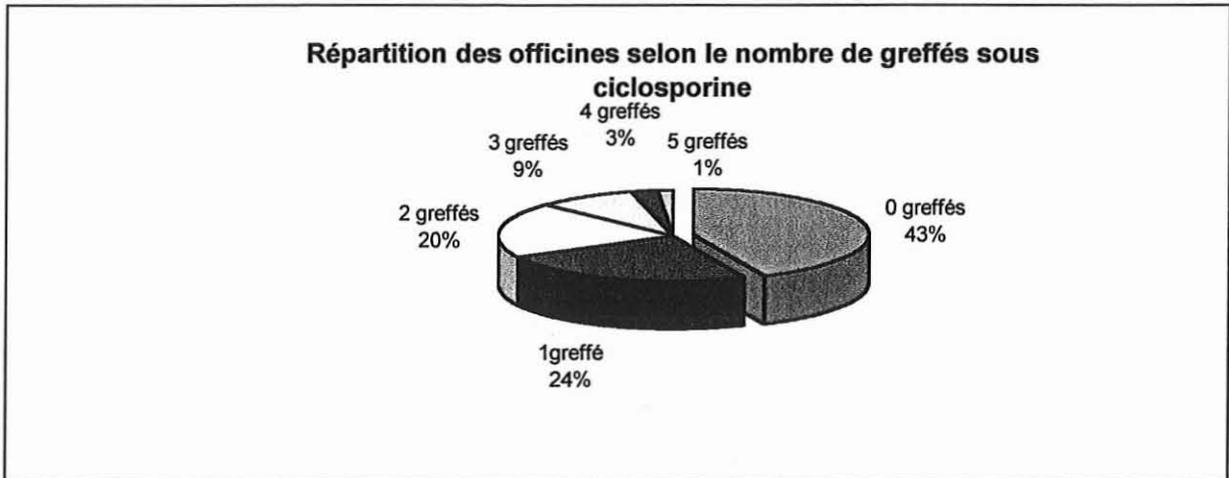
On pourrait supposer qu'il existe, en Lorraine, autant (voire plus) de patients greffés sous ciclosporine qu'il n'y a d'officines, soit plus de 751 patients traités par ciclosporine. Cette dernière valeur serait tout à fait acceptable car, nous savons que le C.H.U. de Nancy-Brabois suit actuellement plus d'un millier de patients transplantés (cf. chapitre III.1).

Nous regrettons de ne pouvoir connaître l'effectif exact de greffés survivants, ni celui de greffés traités par ciclosporine en Lorraine.

IV.3.1.8 Répartition des officines en fonction du nombre de patients greffés sous ciclosporine

43 % des officines lorraines sondées n'ont jamais délivré de ciclosporine dans le cadre de la transplantation.

57 % en ont déjà délivré : 44 % en délivrent à un ou deux patients greffés et 13 % en délivrent à 3 patients greffés et plus.

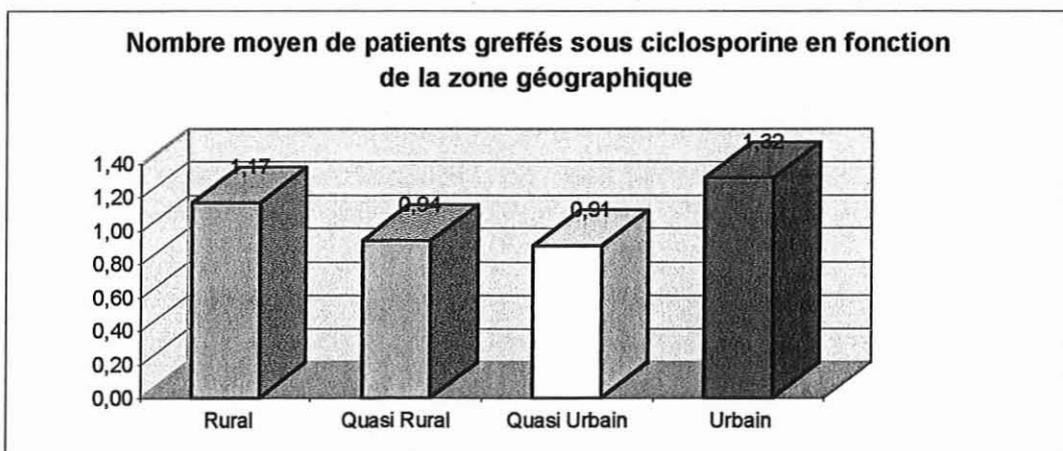


*Graphique n° 28*

En faisant le rapport nombre de patients sous ciclosporine (1,08) / nombre de patient greffés connus (1,46), on constate que 74% des greffés connus en officine suivent un traitement en officine.

IV.3.1.9 Nombre moyen de patients greffés sous ciclosporine en fonction de la zone géographique

Les milieux urbain et rural présentent un nombre moyen supérieur à 1 patient traité par ciclosporine, soit respectivement 1,32 (30 %) et 1,17 (27 %). Quant aux milieux quasi-rural et quasi-urbain, le nombre moyen de patients traités par ciclosporine se situe en dessous de 1, soit respectivement 0,94 (22 %) et 0,91 (21 %).



*Graphique n° 29*

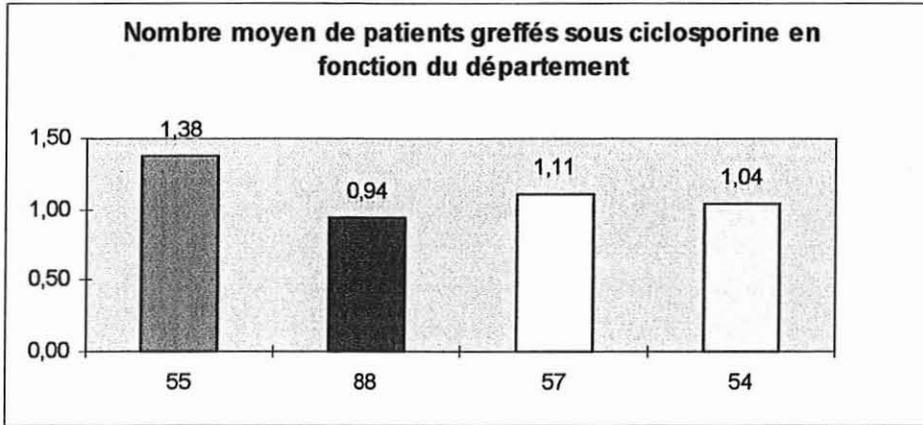
Le milieu urbain est passé de 17 % (dernier classé) des greffés connus à 30 % des greffés sous ciclosporine (premier classé).

Cette différence de classification peut être liée à :

- une concentration plus importante de la population des greffés dans les villes;
- un déplacement des greffés en milieu rural vers la ville soit pour garder l'anonymat, soit pour la délivrance d'un médicament délivré à proximité de l'hôpital.

#### IV.3.1.10 Nombre moyen de patients greffés sous ciclosporine en fonction du département

Malgré le manque de fiabilité de ces comparaisons entre département, on observe que le département le plus dense en patients greffés sous ciclosporine est la Meuse avec 1,38 (soit 31 % des patients traités). Il est suivi par la Moselle avec 1,11 patients (25 %), par la Meurthe-et-Moselle avec 1,04 patients (23 %), puis les Vosges avec 0,94 patients (21 %).



*Graphique n° 30*

La Meuse et la Moselle sont toujours devant les deux autres départements (comme pour le nombre moyen de greffés connus). Cette constatation peut directement être liée au nombre moyen d'habitants par officine plus élevé pour ces deux premiers départements.

C'est la Meurthe-et-Moselle qui attire le plus notre attention puisqu'elle représente le département de la transplantation. Elle passe de 1,05 (18 %) patients connus à 1,04 (23 %) patients traités à l'officine.

Cela valide la remarque sur le petit nombre de patients connus en Meurthe-et-Moselle : un patient est connu s'il vient chercher son traitement.

#### IV.3.2 Niveau de préparation du pharmacien d'officine à l'arrivée des immunosuppresseurs (questions 4 à 6).

**Question n° 4 : Avez-vous pu vous préparer à l'arrivée de la ciclosporine ?**

##### IV.3.2.1 Préparation à l'arrivée de la ciclosporine.

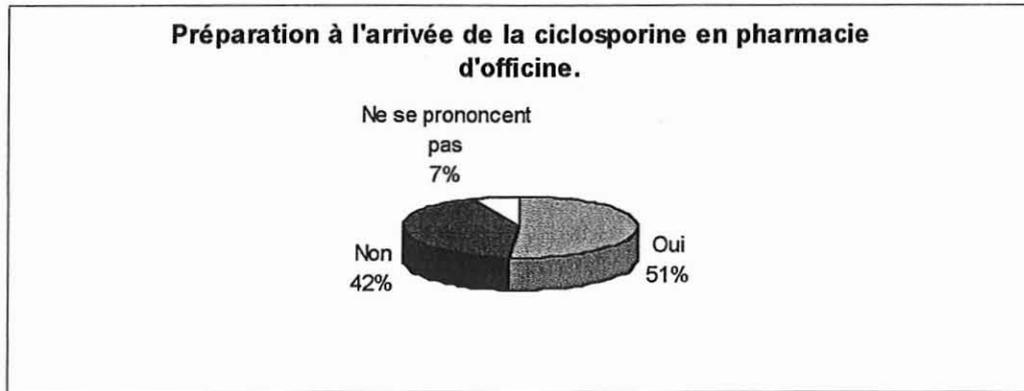
51 % des pharmaciens estiment être préparés à l'arrivée de la ciclosporine, 42 % estiment ne pas l'être et 7 % ne se prononcent pas.

Plus de la moitié des pharmaciens d'officine se montrent intéressés par la sortie brutale mais attendue de la ciclosporine, puisque déjà préparés.

L'autre moitié n'a pas eu l'occasion de se préparer :

- soit par manque de temps ou par absence de sollicitation (absence de clients greffés) ;

- soit par besoin de moyens d'information adaptés, nécessaires à une bonne formation.



Graphique n° 31

#### IV.3.2.2 Moyenne générale du niveau de préparation à l'arrivée de la ciclosporine

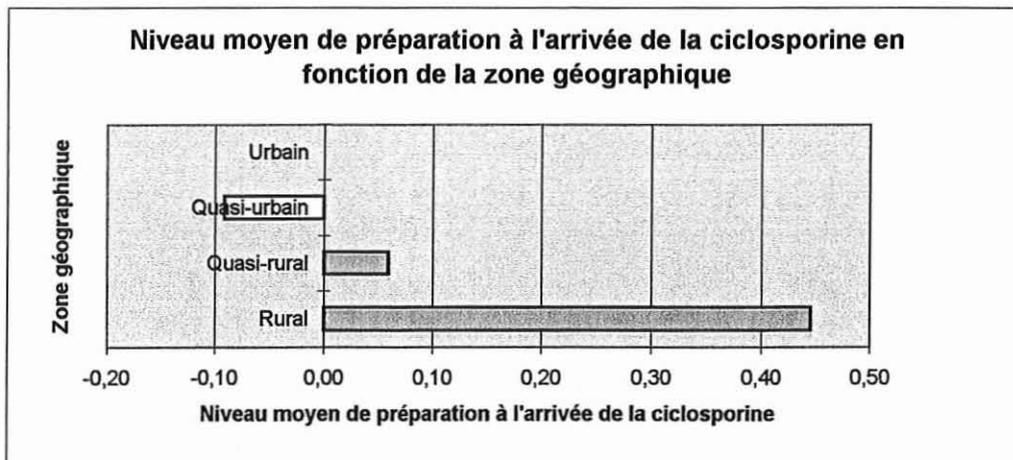
Il a été assigné une valeur pour chaque appréciation concernant la préparation à l'arrivée de la ciclosporine :

- « 1 » pour oui,
- « -1 » pour non,
- « 0 » pour ceux qui ne se prononcent pas.

Le niveau moyen de préparation en Lorraine s'élève à **0,09**, soit près de **55% des pharmaciens se sentent préparés**. Ce résultat rejoint le constat précédent d'une répartition sensiblement égale entre les pharmaciens préparés et ceux qui ne le sont pas.

#### IV.3.2.3 Niveau moyen de préparation à l'arrivée de la ciclosporine en fonction de la zone géographique

La zone rurale se détache distinctement des autres zones géographiques. En effet, le niveau moyen de préparation s'élève en milieu rural à 0,44, ce qui signifie que près des trois quarts des pharmaciens ruraux (72 %) se considèrent bien informés. En ce qui concerne les autres zones, le niveau moyen se situe aux alentours de zéro (0,06 en QR, 0 en U et -0,09 en QU), c'est à dire que près de la moitié seulement des pharmaciens de ces zones se considèrent bien informés.

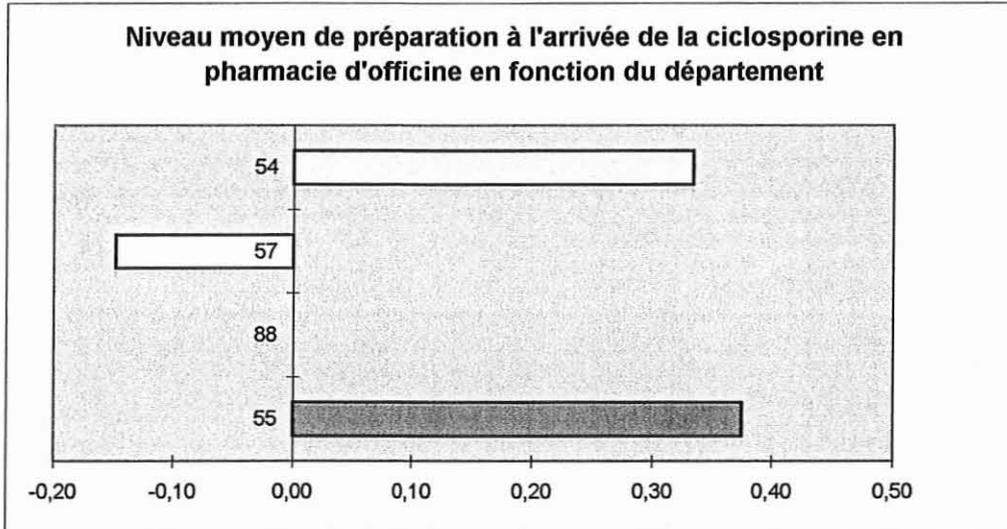


Graphique n° 32

IV.3.2.4 Niveau moyen de préparation à l'arrivée de la ciclosporine en fonction du département

Les départements les mieux préparés sont la Meuse (0,38) et la Meurthe-et-Moselle (0,33); soit 67 à 69 % des pharmaciens de ces deux départements affirment être prêts.

Les départements les moins bien préparés sont la Moselle (-0,15) et les Vosges (0,00), soit 42 à 50 % des pharmaciens se considèrent prêts.

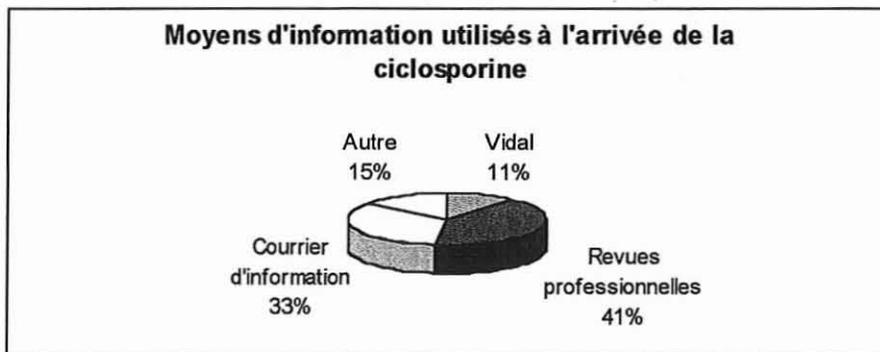


*Graphique n° 33*

**Question n° 5 : Si oui, comment vous y êtes-vous préparés ?**

IV.3.2.5 Répartition des réponses concernant les moyens d'information utilisés à l'arrivée de la ciclosporine

*Cette répartition n'est pas exclusive; c'est à dire que l'utilisation d'un moyen d'information n'empêche pas l'utilisation d'un autre.*



*Graphique n° 34*

Les revues professionnelles (type Le Moniteur, la revue Prescrire...) sont les plus citées et représentent 41 % des moyens d'information. Le courrier du laboratoire et/ou du conseil de l'Ordre représente quant à lui 33 % des moyens d'information.

Les revues et le courrier ont donc été les moyens les plus utilisés en matière d'information sur la sortie de la réserve hospitalière de la ciclosporine. On peut se demander

si ces types de média restent suffisants, sachant que le domaine de l'immunosuppression est vaste et qu'il n'est enseigné que depuis peu de temps pendant les études de pharmacie.

L'utilisation du Vidal reste minoritaire (11 %). On peut se demander s'il est vraiment considéré comme un outil d'information en soi.

D'autres moyens d'information (15 %) ont été utilisés, tels que la formation interne (6 cas), le visiteur médical (2 cas), le grossiste, la délivrance de la ciclosporine en milieu hospitalier, dialogue avec le patient et le médecin hospitalier, sensibilisation du problème par un proche.

Il faut tout de même noter que 3 pharmaciens sur les 32 qui ne se sentaient pas préparés, ont cité 2 fois les revues et ont parlé 1 fois de sensibilisation. De plus, 4 pharmaciens sur les 5 qui ne se sont pas prononcés, ont cité 3 fois les revues et 2 fois le courrier.

#### IV.3.2.6 Niveau moyen des différents types de média utilisés en Lorraine

Pour comparer le niveau des différents types de média employés en Lorraine, suivant les zones géographiques et suivant les départements, on se base sur les moyennes de chaque groupe à partir des valeurs assignées par type de média pour chacune des réponses :

- soit "1" pour une réponse positive
- soit "0" pour une réponse négative.

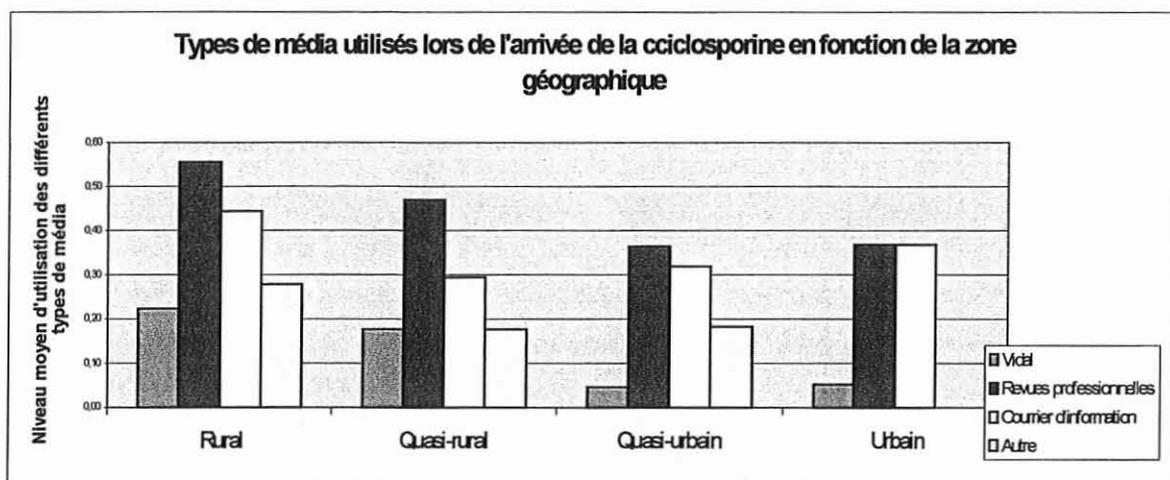
Ainsi, les moyennes générales obtenues pour chaque type de média sont équivalentes aux pourcentages décrits plus haut :

- « 0,12 » pour le Vidal,
- « 0,43 » pour les revues,
- « 0,36 » pour le courrier,
- « 0,16 » pour les autres moyens d'information.

#### IV.3.2.7 Niveau moyen des types de média utilisés en fonction de la zone géographique

C'est en campagne (milieu rural et quasi-rural) que le Vidal est le mieux utilisé en tant qu'outil d'information (respectivement 0,22 et 0,18). Par contre, le Vidal est quasiment inexistant en tant qu'outil d'information en zones quasi-urbaine et urbaine (0,05 pour les deux zones).

On retrouve le milieu rural, en première position, également pour les autres types de média : 0,56 pour les revues, 0,44 pour le courrier et 0,28 pour les autres moyens d'information.

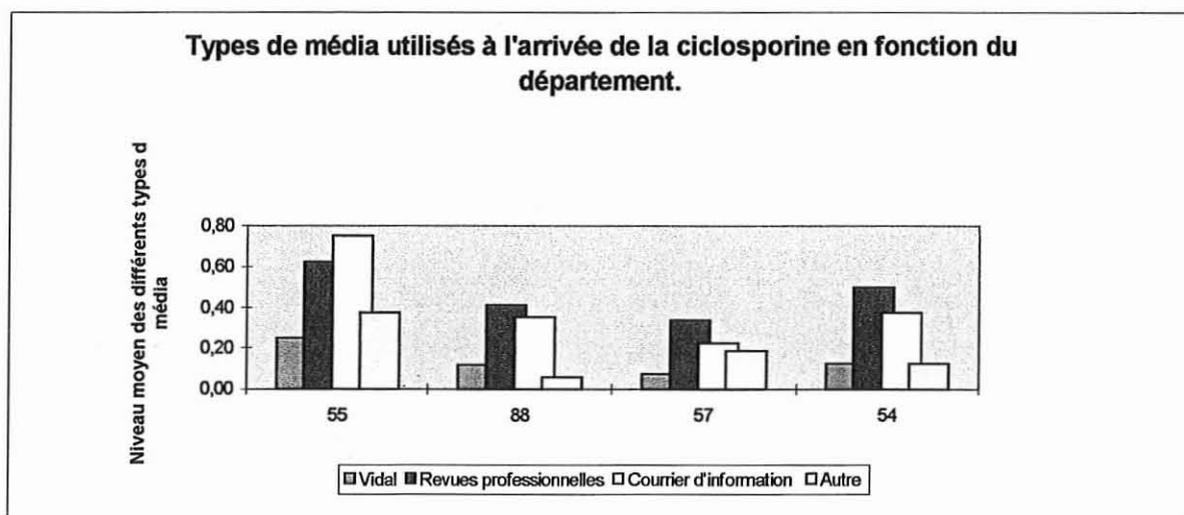


Graphique n° 35

Ces chiffres viennent expliquer le niveau moyen de préparation, élevé en milieu rural, qui se détache des autres milieux et qui représente 72 % des pharmaciens ruraux préparés.

#### IV.3.2.8 Niveau moyen des types de média utilisés en fonction du département

Le département de la Meuse est classé premier pour chaque type de média : 0,25 pour le Vidal, 0,63 pour les revues, 0,75 pour le courrier et 0,38 pour les autres moyens d'information.



Graphique n° 36

Ces résultats viennent conforter le niveau de préparation le plus élevé obtenu pour la Meuse.

Les départements de la Meurthe-et-Moselle, des Vosges et de la Moselle se suivent, et ceci pour chaque type de média (sauf pour les autres moyens d'information). Ici encore, le niveau de préparation obtenu est corrélé avec le niveau d'utilisation des différents types de média.

Remarquons que la Moselle présente le niveau de préparation le plus faible (seulement 42 % des pharmaciens préparés en Moselle) et qu'elle est la moins bien classée pour le niveau d'utilisation des différents moyens d'information.

Ces faibles résultats obtenus en Moselle pourraient s'expliquer par :

- une insatisfaction quant aux moyens d'information concernant l'arrivée de la ciclosporine et le besoin d'une formation adaptée et efficace;
- un manque de temps lié à une charge de travail plus importante (nombre de clients journaliers élevé);
- un manque de motivation.

Les résultats obtenus pour la Meuse pourraient s'expliquer par :

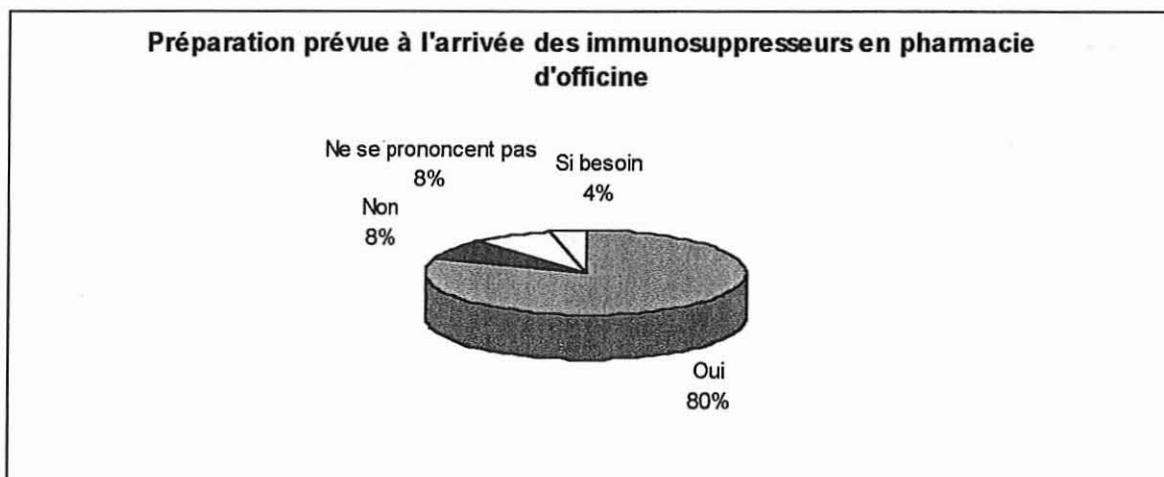
- une satisfaction du support d'information écrit;
- l'absence de besoin d'une réunion d'information;
- une motivation importante (31 % des patients greffés sous ciclosporine en Meuse).

On peut se demander si la taille des pharmacies plus importante en Moselle n'amène pas à un métier plus diversifié (parapharmacie,...) et donc une motivation moindre pour la délivrance stricte des médicaments. A l'inverse, en Meuse, les pharmacies sont plus petites et le pharmacien semble plus impliqué dans la délivrance des médicaments.

**Question n° 6 : Comptez-vous vous préparer à l'arrivée des agents immunosuppresseurs en ville ?**

#### IV.3.2.9 Répartition des réponses pour la préparation à l'arrivée des immunosuppresseurs

80 % des pharmaciens comptent se préparer à l'ensemble des immunosuppresseurs et 8 % n'y comptent pas. Restent 8 % qui ne se prononcent pas et 4 % qui parlent de se préparer si besoin.



*Graphique n° 37*

Les résultats obtenus sont tout à fait corrects et laissent penser qu'une grande majorité des pharmaciens d'officine sont motivés par ce nouveau secteur.

Le taux de préparation acquise est de 51 % à l'arrivée de la ciclosporine, tandis que le taux de préparation prévue est à 80 %.

Cette différence de taux peut s'expliquer par une arrivée rapide de la ciclosporine qui ne leur a pas laissé le temps de planifier de formation (manque de temps, réunion d'information à venir).

#### IV.3.2.10 Moyenne générale du niveau de préparation escomptée pour l'ensemble des immunosuppresseurs

Il a été assigné une valeur pour chaque appréciation concernant la préparation escomptée :

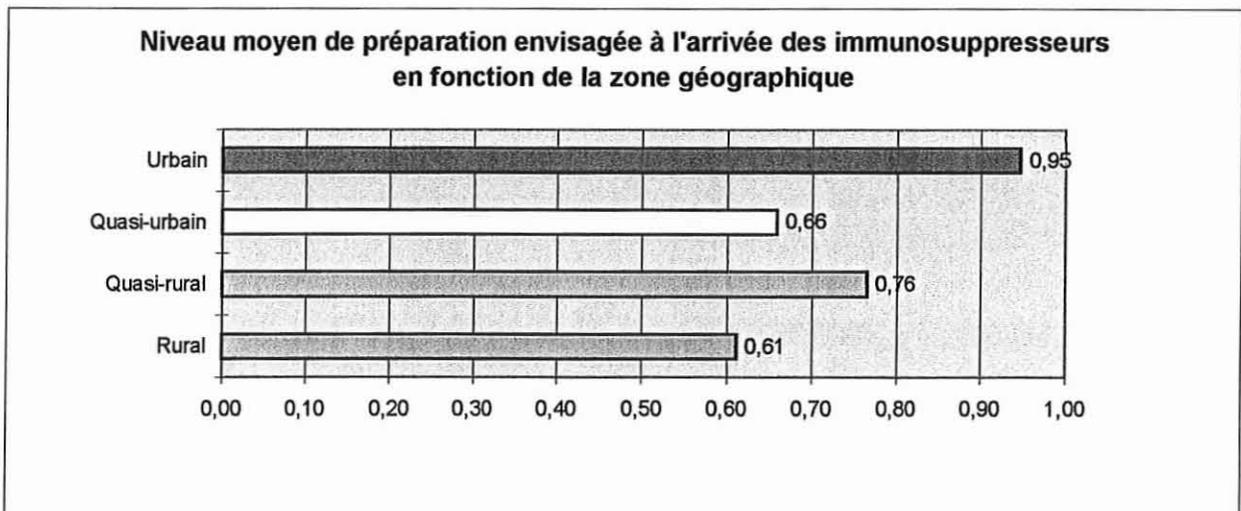
- « 1 » pour oui,
- « 0,5 » pour oui si besoin,
- « -1 » pour non,
- « 0 » pour ceux qui ne se prononcent pas.

Le niveau moyen de préparation escomptée en Lorraine s'élève à **0,74**, soit **en moyenne 87 % des pharmaciens sont prêts à se former**. Ce dernier pourcentage diffère légèrement de celui obtenu précédemment, car il représente une moyenne générale prenant en compte l'ensemble des réponses (dont "oui si besoin" et "ne se prononcent pas"). Cependant, ce résultat, même meilleur, rejoint les observations faites plus haut.

#### IV.3.2.11 Niveau moyen de préparation escomptée en fonction de la zone géographique

La zone urbaine présente le meilleur niveau de préparation escomptée (0,95), soit en moyenne 98 % des pharmaciens urbains.

La zone rurale présente le niveau de préparation escomptée le plus faible (0,61), soit en moyenne 81 % des pharmaciens ruraux, ce qui reste néanmoins un bon résultat.



*Graphique n° 38*

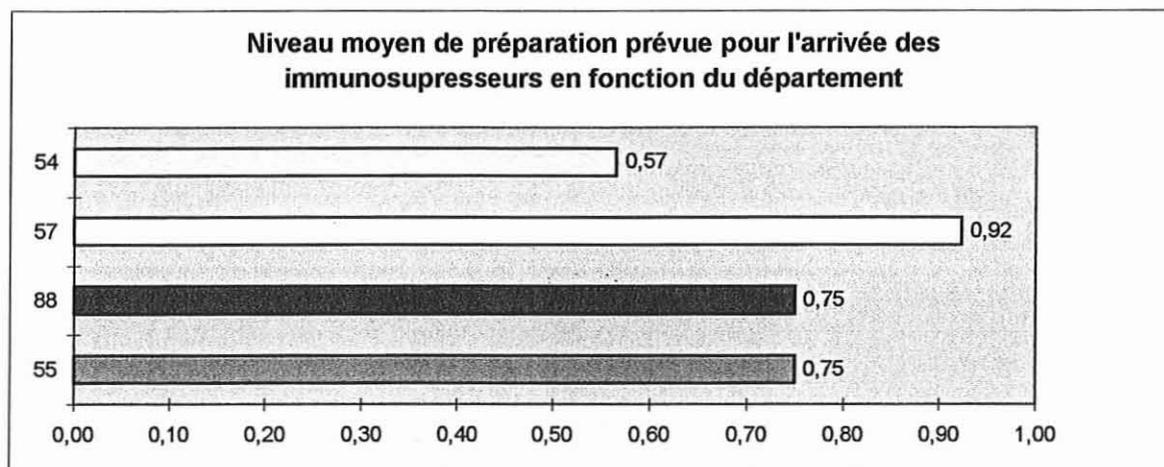
Il est intéressant de constater le "renversement de tendances" entre les niveaux acquis et escompté selon la zone géographique. En effet, lorsque le niveau acquis est bon, le niveau escompté l'est moins (par rapport aux autres zones); et inversement.

IV.3.2.12 Niveau moyen de préparation escomptée en fonction du département

La Moselle est la mieux placée avec un niveau escompté de 0,92, soit 96 % des pharmaciens mosellans comptent se préparer.

La Meuse et les Vosges se placent derrière la Moselle avec un niveau de 0,75, soit 88% des pharmaciens de chaque département.

La Meurthe-et-Moselle arrivent en fin de classement avec un niveau de 0,57, soit 79 % des pharmaciens du département 54.



*Graphique n° 39*

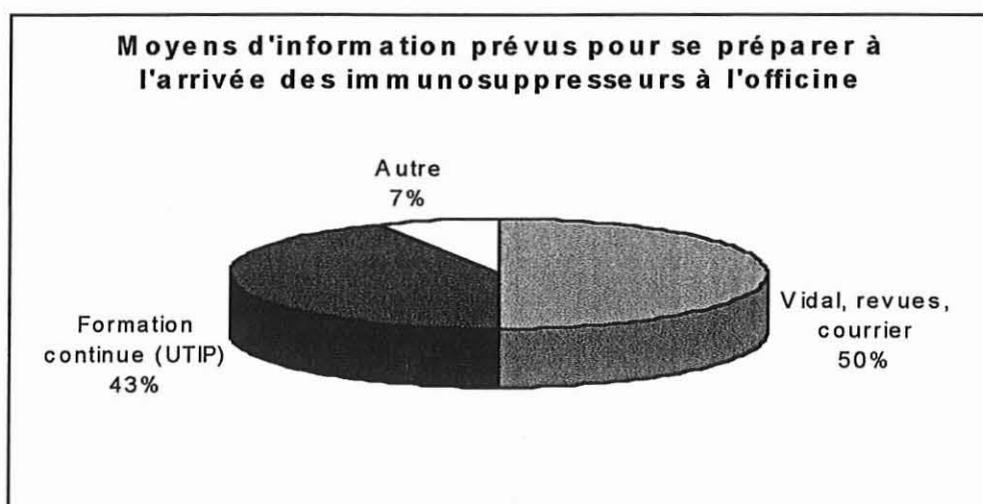
On observe là encore un "renversement de tendances" avec le département 57 dont le niveau acquis est le plus bas et le niveau espéré est le plus haut.

D'autre part, le département 54 est le moins volontaire pour se préparer à l'ensemble des immunosuppresseurs. A lier au fait peut-être que c'est le département qui voit le moins de patients ?

**Question n° 6 bis : Si oui, comment?**

IV.3.2.13 Répartition des réponses sur les supports d'information prévus pour se préparer à l'ensemble des immunosuppresseurs

*Cette répartition n'est pas exclusive; c'est à dire que l'utilisation d'un moyen d'information n'empêche pas l'utilisation d'un autre.*



*Graphique n° 40*

50 % des pharmaciens utilisent volontiers le Vidal, les revues et/ou le courrier comme support d'information :

- la moitié d'entre eux (24 %) semblent considérer ce support suffisant pour s'informer correctement.
- 21 % préfèrent associer le support écrit avec une formation continue et 5 % avec un autre moyen d'information (grossiste, visiteur médical, laboratoire et spécialiste).

43 % des pharmaciens sont demandeurs d'une formation continue. La moitié d'entre eux (22 %) semblent considérer que seule la formation continue assure une formation satisfaisante.

7 % des pharmaciens ont donné d'autres réponses, telles que l'information par le grossiste, le laboratoire et des spécialistes, les visiteurs médicaux, formation post-universitaire externe, l'adaptation des stocks.

#### IV.3.2.14 Niveau moyen des différents supports d'information prévus en Lorraine

Pour comparer le niveau d'utilisation des différents supports prévus en Lorraine, suivant les zones géographiques et suivant les départements, on se base sur les moyennes de chaque groupe à partir des valeurs assignées par support pour chacune des réponses :

soit "1" pour une réponse positive

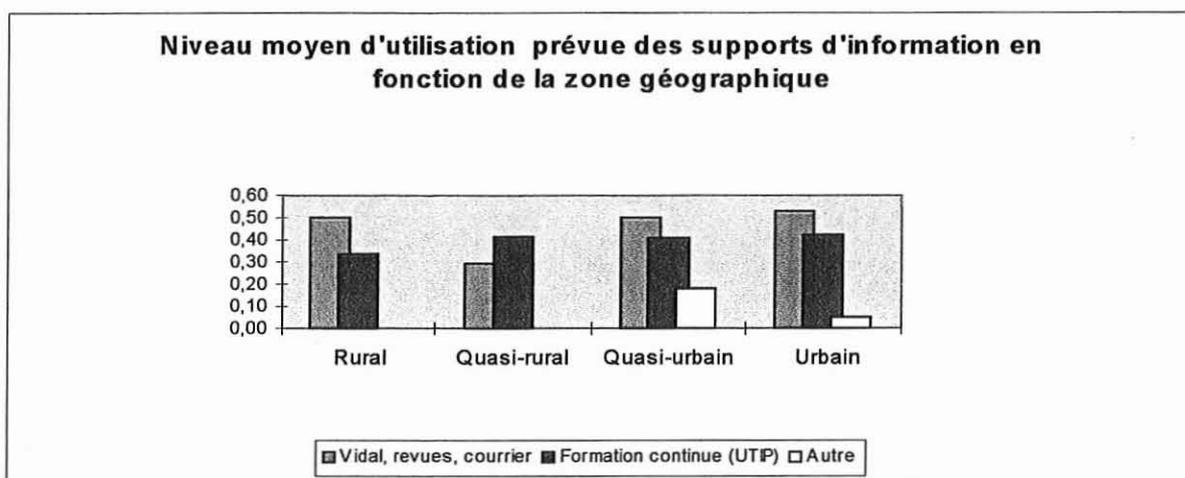
soit "0" pour une réponse négative.

Ainsi, les moyennes générales obtenues pour chaque support d'information sont équivalentes aux pourcentages décrits plus haut :

- « 0,46 » pour le Vidal, les revues, le courrier,
- « 0,39 » pour la formation continue,
- « 0,07 » pour les autres moyens d'information.

**IV.3.2.15 Niveau moyen d'utilisation des différents supports d'information prévue en fonction de la zone géographique**

Le niveau moyen d'utilisation du support écrit dépasse celui de la formation continue dans toutes les zones géographiques, sauf la zone quasi-rurale.

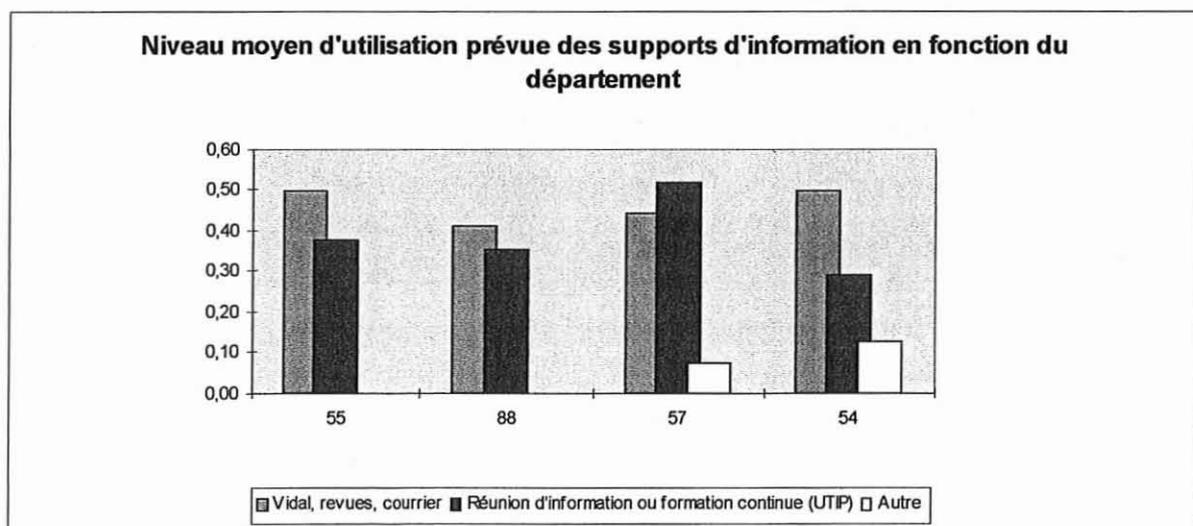


*Graphique n° 41*

D'autre part, le milieu rural présente le niveau le plus faible en matière de formation continue. L'éloignement expliquerait partiellement ce constat. Cela dit, l'écart avec le quasi-rural reste difficile à expliquer.

**IV.3.2.16 Niveau moyen d'utilisation des différents supports d'information prévue en fonction du département**

Le niveau moyen d'utilisation du support écrit dépasse celui de la formation continue dans tous les départements, sauf la Moselle.



*Graphique n° 42*

D'autre part, le département de la Meurthe-et-Moselle présente le niveau le plus faible en matière de formation continue.

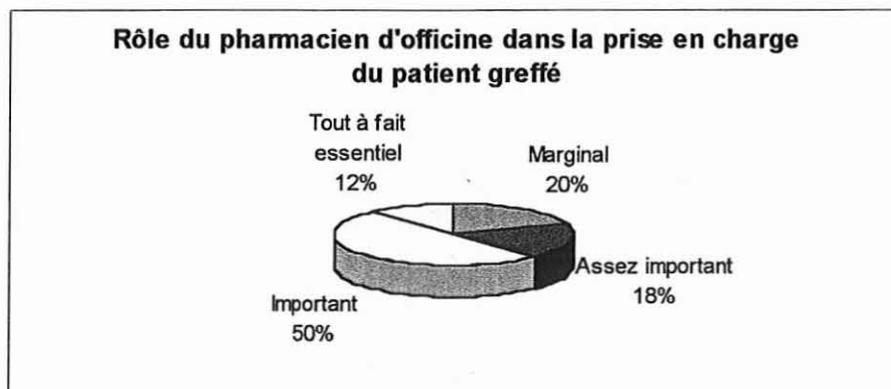
**IV.3.3 Implication du pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient greffé (questions 7 et 8)**

**Question n° 7 : Comment percevez-vous le rôle du pharmacien d'officine dans la délivrance de ces traitements et le suivi de ces malades ?**

**IV.3.3.1 Répartition des réponses sur le rôle du pharmacien d'officine dans la délivrance de ces traitements et le suivi de ces malades**

La majorité des pharmaciens (50 %) estiment leur rôle important; ce qui signifie qu'ils acceptent de coopérer avec les autres acteurs de la santé en matière de prise en charge.

18 % d'entre eux l'estiment assez important et 12 % tout à fait essentiel; ces taux vont dans le même sens que ce qui est dit précédemment de façon plus ou moins marquée.



*Graphique n° 43*

Cependant, 20 % l'estiment marginal. Ce taux pourrait s'expliquer par :

- un suivi assuré par le milieu hospitalier considéré comme suffisant ;
- des patients qui connaissent parfaitement leur traitement et qui ne demandent jamais conseil;
- aucune connaissance de patients greffés ou aucune délivrance de ciclosporine effectuée.
- un manque de connaissance du sujet, un manque de formation continue.

**IV.3.3.2 Moyenne générale du rôle du pharmacien**

Il a été assigné une valeur pour chaque appréciation concernant le rôle du pharmacien d'officine:

- « 1 » pour "marginal"
- « 2 » pour "assez important"
- « 3 » pour "important"
- « 4 » pour "tout à fait essentiel"

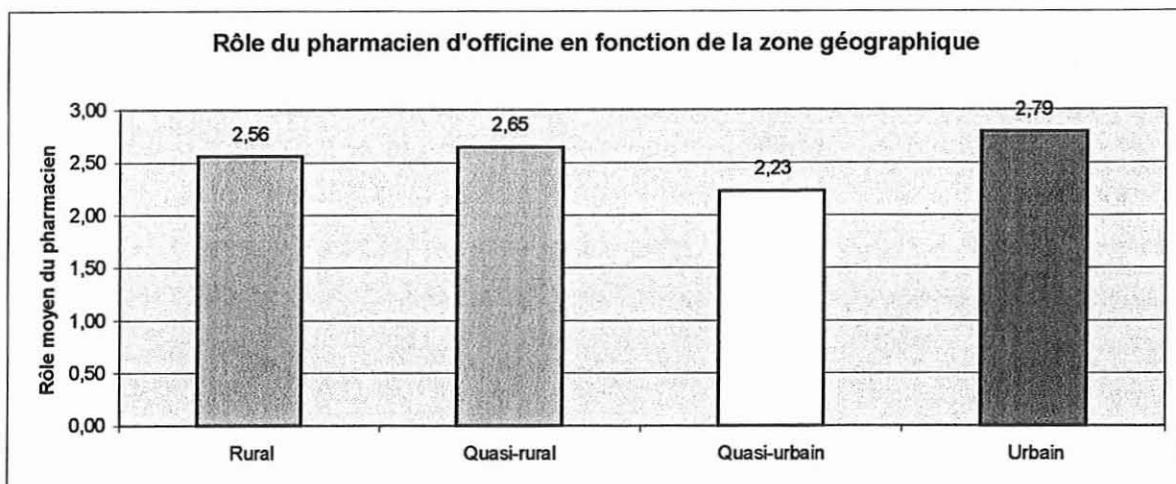
Le **rôle moyen du pharmacien d'officine en Lorraine est égal à 2,54**. Ce résultat situe son rôle entre "assez important" et "important".

Cela explique pourquoi ils souhaitent si fort s'informer.

**IV.3.3.3 Rôle du pharmacien d'officine en fonction de la zone géographique**

Le rôle moyen est chiffré à un niveau sensiblement équivalent, excepté pour le milieu quasi-urbain où il est le plus faible (2,23).

C'est le milieu urbain qui présente le rôle moyen le plus élevé (2,79).

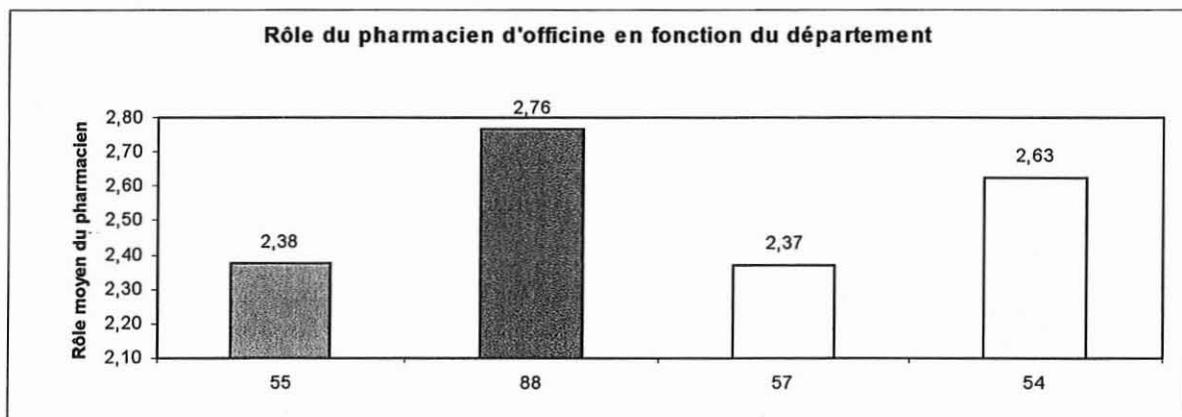


Graphique n° 44

Il semblerait que ces résultats soient corrélés avec le nombre de greffés traités par ciclosporine. Le rôle du pharmacien deviendrait plus important à partir du moment où il est confronté à des malades.

#### IV.3.3.4 Rôle du pharmacien d'officine en fonction du département

Les Vosges et la Meurthe-et-Moselle présentent les niveaux les plus hauts (2,76 et 2,63). Tandis que Meuse et Moselle présentent les niveaux les plus bas (2,38 et 2,37).



Graphique n° 45

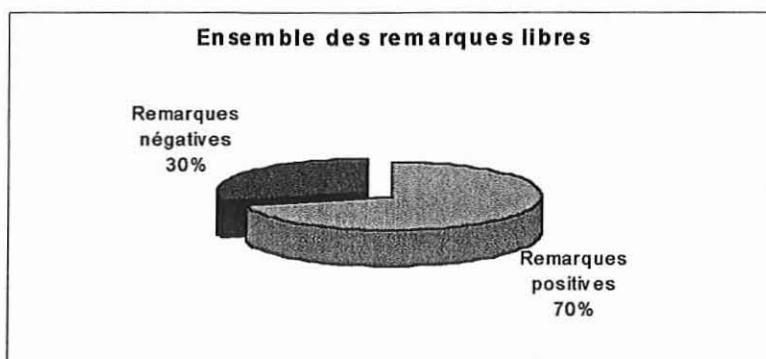
Ici, les résultats ne sont en aucun cas corrélés au nombre de patients greffés sous ciclosporine! C'est l'inverse qui se produit.

Il y a un écart entre la vision que le pharmacien a de son rôle dans l'exercice (pas de patients) et celle qu'il a quand il exerce.

**Question n° 8 : Quelle est, selon vous, l'implication du pharmacien d'officine, dans la délivrance de ces médicaments immunosuppresseurs ?**

#### IV.3.3.5 Ensemble des remarques libres

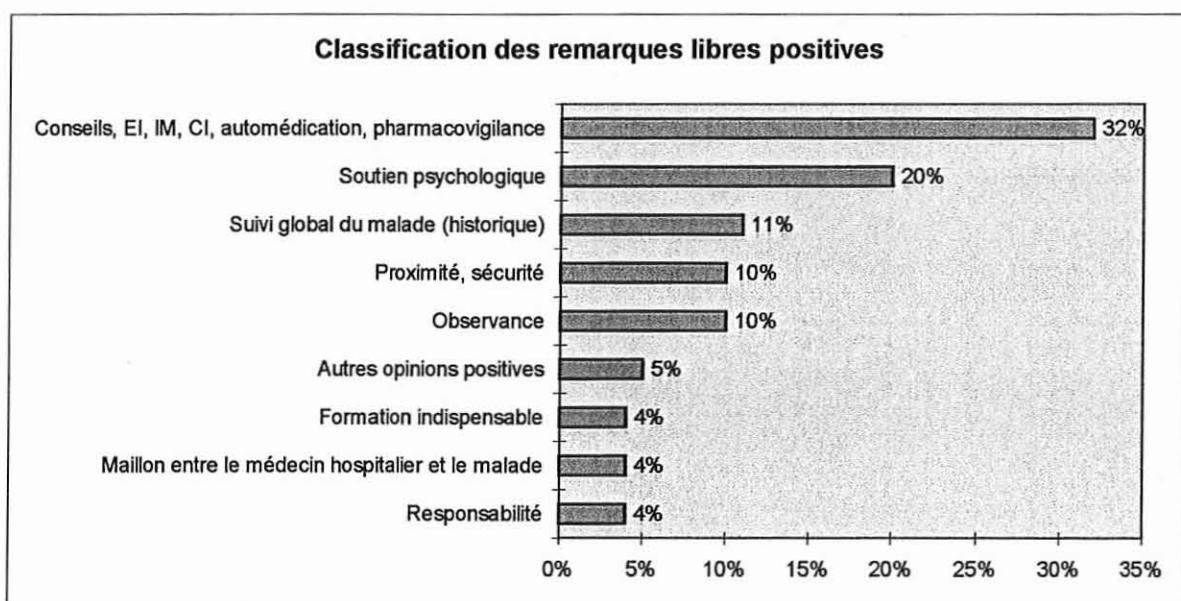
57 pharmaciens sur 76, soit 75 % ont répondu librement à cette question. Parmi ces 57 réponses, 100 remarques ont été recueillies, dont 70 positives et 30 négatives.



*Graphique n° 46*

#### IV.3.3.6 Classification des remarques positives

*Ces pourcentages sont obtenus à partir de l'ensemble des remarques positives.*



*Graphique n° 47*

- 32 % des pharmaciens favorables citent le conseil et l'acte pharmaceutique (par les effets indésirables, les interactions médicamenteuses, les contre-indications, l'automédication, la pharmacovigilance...).
- 10 % veulent s'impliquer dans l'observance du traitement du malade et 11 % insistent sur le suivi global du patient grâce à :
  - la vue de l'ensemble des prescriptions des différents médecins
  - l'historique médicamenteux informatisé du malade.

L'observance et le suivi global s'inscrivent également dans l'acte pharmaceutique. C'est donc en tout 53 % des pharmaciens favorables qui font allusion à l'acte pharmaceutique et au conseil.

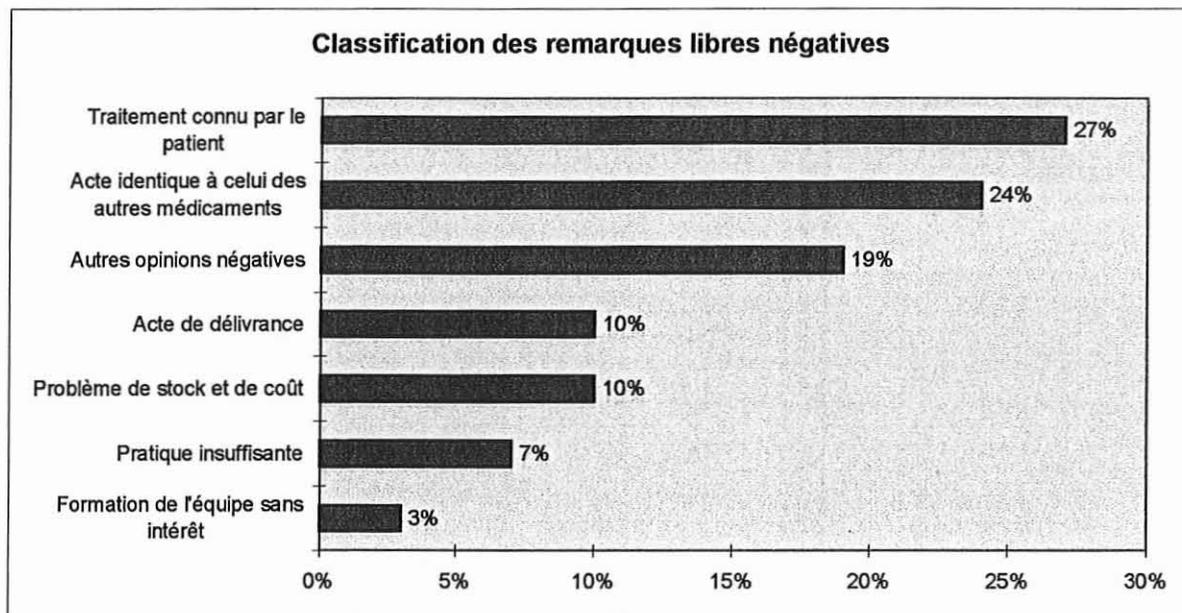
- 20 % considèrent leur implication importante au niveau du soutien psychologique.
- 10 % parlent de proximité et de sécurité pour le malade qui n'est plus tributaire de l'hôpital pour son réapprovisionnement.

- Enfin, 4 % se veulent être le maillon entre le médecin et le malade ; 4 % se sentent responsables et 4 % remarquent qu'une formation est indispensable.

A la vue des 70% des remarques qui sont positives, la majorité des pharmaciens semblent prêts à s'investir dans la prise en charge du patient greffé.

#### IV.3.3.7 Classification des remarques négatives.

*Ces pourcentages sont obtenus à partir de l'ensemble des remarques négatives.*



*Graphique n° 48*

- 27 % affirment que le traitement est parfaitement connu par le patient éduqué à l'hôpital. Or, si le patient est parfaitement bien éduqué, ceci peut devenir un atout en matière de dialogue et de coopération.
- 24 % parlent d'acte pharmaceutique identique à n'importe quel autre médicament. C'est une façon de dédramatiser la maladie, à condition de ne point la banaliser.
- 10 % réduisent leur implication à un simple acte de délivrance. Or, l'implication du pharmacien peut ne pas être limitée à un acte de délivrance s'il tente d'instaurer le dialogue et la confiance.
- 10 % se sentent gênés par le problème du stock et de son coût. Ce problème peut facilement se résoudre si le greffé lui-même ou le médecin hospitalier prévient suffisamment à l'avance le pharmacien de l'arrivée d'un patient sous ciclosporine.
- Enfin, 10 % considèrent la pratique insuffisante soit pour se sentir impliqués, soit pour former l'ensemble de l'équipe, contrairement à d'autres médicaments aussi récents mais plus courant, comme par exemple NORLEVO®. Certes, une pratique insuffisante n'est pas un facteur de motivation, mais laisse au pharmacien le temps de se préparer et de prendre conscience d'un véritable raz de marée des patients greffés vers les officines.

## ***IV.4 Synthèse et discussion***

### ***IV.4.1 Démographie***

#### ***IV.4.1.1 Synthèse***

Sachant que la Lorraine compte 751 officines, que 76 pharmaciens lorrains ont répondu au questionnaire, les résultats de notre enquête représentent donc 10 % des officines de la région.

Les réponses se répartissent :

- de façon quasiment équivalente selon quatre zones géographiques (rural, quasi-rural, quasi-urbain et urbain).
- de façon proportionnelle à la densité des officines selon les départements.

Plus de la moitié des pharmacies d'officine (53 %) comptent un titulaire accompagné d'un assistant. Leur chiffre d'affaires dépasse donc 5,4 millions de francs. Plus de la moitié d'entre elles (58 %) drainent entre 100 et 199 clients par jour. On peut donc compter, en moyenne, un pharmacien pour 78 clients.

Le milieu quasi-urbain se démarque nettement des trois autres milieux, tant au niveau du nombre de pharmaciens que du nombre de clients journaliers qui sont tous deux plus importants.

De même, la Moselle se démarque nettement des autres départements de Lorraine. Les nombres de pharmaciens, de clients et même de clients par pharmacien y sont plus importants.

Ces deux remarques tendent à valider l'influence des différences de quota d'habitants par officines entre les départements et les types de zones géographiques.

Les officines situées à la campagne (milieux rural et quasi-rural) et/ou dans les départements de faible densité démographique (55 et 88) ont une clientèle plus fidèle que celles situées en ville (milieux urbains et quasi-urbains) et/ou dans les départements à plus forte densité démographique (54 et 57).

Le vieillissement des populations rurales a également été évoquée dans les réponses à notre questionnaire.

### ***IV.4.2 Le patient greffé à l'officine***

#### ***IV.4.2.1 Synthèse***

Une grande majorité de pharmaciens (65 %) ont eu l'occasion de rencontrer, avant l'arrivée de la ciclosporine en ville, au moins un patient greffé dans leur officine. Une pharmacie y connaissait, en moyenne, 1,46 greffés.

Si nous considérons la population de pharmaciens connaissant au moins un greffé, nous constatons :

- 1) La moitié d'entre eux n'ont jamais été sollicité par ces malades (2 sur 3 si l'on considère la totalité du groupe sondé).
- 2) Seulement un pharmacien sur cinq dans cette population a été sollicité assez souvent ou régulièrement pour des informations concernant la maladie et son suivi.

Plus de la moitié des pharmaciens d'officine du groupe sondé (57 %) délivrent de la ciclosporine.

Une pharmacie délivre de la ciclosporine, en moyenne, à un patient (1,08). Plus notable, 3 greffés connus par un pharmacien sur 4 (74 %) suivent un traitement de ciclosporine à l'officine.

La connaissance des patients par le pharmacien, de même que leur taux de demande d'information sont meilleurs en milieu rural qu'en ville. Ceci confirme les observations précédentes.

Par contre, depuis l'arrivée de la ciclosporine, les pharmacies du milieu urbain voient une recrudescence de nouveaux malades greffés venant y chercher leur traitement (132 % d'augmentation du nombre de greffés connus avant et après l'introduction de la ciclosporine).

Cette observation pourrait s'expliquer par les deux fait suivants :

- l'anonymat plus grand du patient dans une pharmacie de ville ;
- un quota de clients par officine plus important et donc une probabilité de délivrer de la ciclosporine plus importante.

Dans les trois autres zones géographiques, on constate par contre que la ciclosporine n'est pas délivrée à tous les patients connus avant sa délivrance en officine.

Il semble donc probable que les patients greffés habitants dans ces zones géographiques, et plus particulièrement quasi-rural et quasi-urbain, se déplacent vers la ville (de plus de 30 000 habitants) pour s'approvisionner.

Nous avons constaté en outre, que les pharmacies de grande taille sont moins sollicitées par des demandes de conseil.

Notons également que c'est en Meurthe-et-Moselle, département où se situe le centre hospitalier effectuant les interventions qu'il y a le plus fort taux de patients connus avant l'arrivée de la ciclosporine qui sont sous traitement en officine (100 %).

#### IV.4.2.2 Discussion

Après 16 ans d'usage hospitalier, la ciclosporine, sous le nom de spécialité NEORAL® et SANDIMMUN®, et donc le patient greffé sont arrivés en force à l'officine depuis novembre 1999. En Lorraine, une pharmacie de ville compte en moyenne au moins un greffé sous ciclosporine. L'arrivée d'une toute nouvelle classe thérapeutique suppose nécessairement la prise en charge de nouveaux malades à l'officine.

D'autres médicaments immunosuppresseurs, plus récents que la ciclosporine, sont sur le point de sortir de la réserve hospitalière [59][60]. Il s'agit du tacrolimus ou FK506 (PROGRAF®) et du mycophénolate mofétil (CELLCEPT®) qui sont utilisés en deuxième ou troisième intention après la ciclosporine, l'agent immunosuppresseur de référence. Le tacrolimus tend à supplanter la ciclosporine, tandis que le mycophénolate mofétil, en association avec la ciclosporine, tend à concurrencer l'azathioprine.

En élargissant la classe des immunosuppresseurs dispensés à l'officine, le nombre de greffé suivis à l'officine va de ce fait augmenter.

De plus, le nombre de greffés est en augmentation constante. Il faut compter une centaine de transplantations (dont 75 % du rein) par an à Nancy. Or, l'activité de la transplantation tend à croître régulièrement chaque année. Cette croissance pourrait s'expliquer par :

- une intervention de transplantation de qualité, améliorée par l'expérience et les connaissances ;
- la mise en place d'un protocole médicamenteux adapté (utilisation en synergie de différents agents immunosuppresseurs) ;
- un taux de survie du receveur encourageant.

Face à cette augmentation de greffés, l'officinal devrait donc être amené à être de plus en plus sollicité par cette catégorie de patients.

Ne perdons pas de vue que le nombre de transplantations annuelles est toujours limité par le nombre de donneurs, malgré la promotion du don d'organes assurée par l'Etablissement français des greffes en collaboration avec les associations de greffés. Le pharmacien d'officine s'inscrit activement dans cette promotion en mettant à disposition un document d'information intitulé « Pour ou contre, prenez position. », contenant une carte de donneur ou le formulaire d'inscription au Registre national des refus.

Il est indéniable que la mise à disposition de la ciclosporine en pharmacie de ville facilite l'accès au traitement immunosuppresseur jusqu'alors réservé à l'usage hospitalier ; elle représente donc un réel confort de vie pour le malade, tant au niveau de la proximité qu'au niveau de la disponibilité du pharmacien.

En effet, le patient n'est plus astreint à se déplacer vers l'hôpital pour son renouvellement d'ordonnance (prescription et/ou délivrance) ou bien à prévenir la pharmacie d'hôpital pour déclencher le renouvellement mensuel de l'ordonnance par un système de colis postaux. Le patient dispose désormais, pour « s'approvisionner », de la pharmacie de ville de son choix.

De plus, la disponibilité de l'officinal semble représenter une sécurité pour le malade cherchant à demander conseil. Bien avant la sortie de la ciclosporine, le pharmacien d'officine était réellement peu sollicité (18 %) et donc peu reconnu en tant qu'acteur de la santé dans le domaine de la transplantation, plutôt réservé au secteur hospitalier.

La sortie de la ciclosporine en ville peut être mise en parallèle avec la sortie, en octobre 1997 des antirétroviraux. La seule différence réside sur le fait que les malades séropositifs ont le choix entre la pharmacie d'hôpital et la pharmacie de ville. Il s'avère bien souvent que la tri- ou la quadrithérapie inclue à la fois des médicaments disponibles à l'officine et des médicaments seulement disponibles en milieu hospitalier (médicaments sous ATU). Or, l'accès au traitement, qui se voulait plus facile, se complique par cette double dispensation. Dans ce cas, on peut comprendre facilement que le patient choisisse une seule dispensation : en pharmacie d'hôpital.

En ce qui concerne le patient immunosuppresse, le protocole médicamenteux est plus simple et se réduit bien souvent à une monothérapie (bien souvent ciclosporine ou tacrolimus) dans les six à douze mois suivants la transplantation. En début de traitement, il se peut que la ciclosporine ou le tacrolimus soient associés aux corticoïdes, à l'azathioprine ou au mycophénolate mofétil.

La confidentialité et la discrétion sont également des facteurs importants. Il est plus évident pour le greffé que pour le séropositif de venir chercher son traitement. En effet, le séropositif peut être à la recherche de discrétion qu'il craint vraisemblablement ne pas trouver en officine par rapport à l'hôpital.

Pour finir, l'officinal a une bonne connaissance du malade et de sa maladie. D'après notre enquête, la plupart des patients greffés (sauf en milieu urbain) étaient connus pour leur

maladie bien avant le relais hôpital - ville de leur traitement de ciclosporine. La connaissance du patient dans sa globalité pourrait, en sus, favoriser un meilleur suivi de ce dernier.

#### *IV.4.3 Implication du pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient greffé*

##### *IV.4.3.1 Synthèse*

Les deux tiers des pharmaciens d'officine (62 %) se montrent très motivés quant au suivi du patient greffé à l'officine (rôle considéré comme important ou tout à fait essentiel), tandis que 20 % diminuent leur rôle en le qualifiant de marginal. Enfin, 18 % des pharmaciens sont partagés et considèrent leur rôle comme assez important.

Ces résultats sont à rapprocher directement des commentaires libres concernant leur implication où 70 % de leurs remarques sont positives contre 30 % négatives.

L'auto-évaluation du rôle de l'officinal donne les résultats les plus élevés en milieu urbain où le nombre de patients sous ciclosporine y est le plus élevé (1,32 patients par officine). A l'inverse, les résultats les moins élevés se trouvent en milieu quasi-urbain où le nombre de patients sous ciclosporine y est le plus bas (0,91).

Les officinaux de Moselle et de Meuse considèrent leur rôle moins important que ceux de Meurthe et Moselle et Vosges.

Il a également été constaté qu'en Moselle et en Meuse, ce sont les pharmacies de plus grande taille connaissant donc le plus de patients greffés qui sont le moins sollicitées par des demandes d'information. Ceci est à rapprocher de nos remarques sur la fidélité et la connaissance des clients dans les petites officines et les officines rurales.

Parmi les remarques libres des officinaux, dix points essentiels sont soulevés.

Cinq points mettant en avant le rôle des pharmaciens :

- L'importance de l'acte pharmaceutique (interactions, contre-indications, effets indésirables, automédication) et du conseil;
- L'efficacité du soutien psychologique ;
- La qualité du suivi global du patient et de ses prescriptions ;
- La notion de proximité du pharmacien d'officine ;
- L'importance du problème d'observance.

Cinq points minimisant le rôle des pharmaciens :

- Une bonne connaissance du traitement de la part du patient qui peut donc se passer d'un conseil en officine;
- Un acte pharmaceutique considéré comme identique à celui d'un autre médicament ;
- Un rôle restreint à une simple dispensation;
- Un problème de gestion de stocks et de coût ;
- Une pratique et une expérience insuffisantes rendant le conseil difficile.

#### IV.4.3.2 Discussion

La dispensation est l'étape intermédiaire entre la prescription et le début du traitement. Le pharmacien est en quelque sorte le « verrou » avant toute prise de médicament [61]. Une grande majorité des officinaux pensent que l'implication du pharmacien dans la prise en charge du patient greffé passe d'abord par la qualité de l'acte pharmaceutique ; c'est à dire :

- la validité de l'ordonnance qui inclut la détection des interactions médicamenteuses, des contre-indications et des anomalies de posologie.
- le suivi pharmaceutique qui englobe la notion d'observance et la reconnaissance des effets indésirables.

Comme tout malade chronique (insuffisant cardiaque, diabétique, asthmatique, séropositif, patient atteint de sclérose en plaques ou d'une hépatite C,...), le greffé implique une prise en charge importante de la part des professionnels de la santé. Cette implication thérapeutique est particulièrement forte chez le patient greffé (de la même manière que chez le patient séropositif) par rapport à d'autres maladies chroniques.

En effet, les erreurs de posologie, les contre-indications ou les interactions médicamenteuses avec les médicaments immunosuppresseurs peuvent avoir de graves conséquences sur la survie du greffé (rejet de greffe, risque d'infection ou de tumeurs).

Il en est de même pour le problème de l'observance. Des effets indésirables gênants, une mauvaise compréhension du traitement, une fausse impression de guérison, une compliance contraignante à long terme peuvent être à l'origine d'une non-observance ayant de graves conséquences sur le risque de rejet du greffon.

La qualité de l'acte de dispensation dépend certes de la compétence et de la vigilance du professionnel de la santé, mais peut également être améliorée par :

- 1) La connaissance du patient et de son contexte pathologique (d'où l'importance de la fidélisation du patient à une pharmacie).
- 2) La constitution d'un dossier patient, généralement sur support informatique (antécédents, allergies,...), peut limiter des problèmes majeurs, notamment en cas d'automédication.
- 3) Le suivi informatique : la consultation de l'historique médicamenteux et l'utilisation des systèmes de détection automatique des interactions médicamenteuses peuvent aider le pharmacien dans l'analyse des prescriptions (éloignées les unes des autres et/ou provenant de différents prescripteurs) mais ne peuvent en aucun cas le remplacer, d'autant que les logiciels actuels manquent réellement de performances.
- 4) Des conseils oraux et/ou écrits. Des fiches-conseil, standardisées et personnalisées pour un patient greffé en particulier, et remplies par son pharmacien, permettraient au patient de disposer en permanence des informations nécessaires au bon suivi de son traitement. Ces conseils pourront rappeler :
  - la prise des médicaments (modalités d'administration, conservation,...), l'importance des analyses biologiques et des consultations médicales régulières, le danger d'une non observance ou d'une automédication ;
  - les risques infectieux, l'importance de contacter son médecin en cas de fièvre ;
  - les règles sur l'hygiène, notamment buccale, sur la diététique, les risques liés à l'exposition solaire, les activités physiques, les vaccinations, les voyages,...

- 5) Le soutien psychologique passant par le dialogue, l'écoute, le réconfort, la compréhension du patient et de son entourage.
- 6) Une bonne communication entre médecins prescripteurs (généralistes et hospitaliers) et pharmacien dispensateur. Cet échange n'a pratiquement pas été envisagé par les pharmaciens ayant participé à notre enquête dans le cadre de leur implication dans la dispensation des immunosuppresseurs. Pourtant, cette coopération, idéalement appelée réseau, favoriserait une meilleure prise en charge du patient et de son immunosuppression par l'ensemble du dispositif médical, en permettant :
  - au pharmacien d'exercer pleinement son activité de pharmacie clinique, en coopération avec les médecins prescripteurs et d'assurer une sécurité supplémentaire avant toute délivrance afin de limiter tout risque d'accidents graves ;
  - et inversement, aux médecins prescripteurs d'améliorer leur exercice de clinicien en coopération avec le pharmacien dispensateur.

#### *IV.4.4 Formation du pharmacien d'officine pour l'arrivée des immunosuppresseurs*

##### *IV.4.4.1 Synthèse*

La moitié seulement des pharmaciens d'officine (55 % en moyenne) se considèrent préparés à l'arrivée de la ciclosporine. Les revues professionnelles sont citées dans 41 % des cas, tandis que le courrier de l'Ordre des pharmaciens et/ou du laboratoire est cité dans 33 % des cas. Aucune réunion d'information (UTIP) n'avait été organisée au moment où le questionnaire a été traité.

87 % des pharmaciens en moyenne sont prêts à se préparer à la venue des immunosuppresseurs (y compris la ciclosporine). Les supports écrits sont cités dans 50 % des cas et la réunion d'information est citée dans 43 % des cas.

Ces résultats sont le reflet d'une forte demande d'information et de formation continue. En effet, le domaine de l'immunosuppression est mal connu de la part de l'officinal.

Le milieu rural se distingue des autres milieux en niveau de préparation existant, qui est plus fort par rapport aux autres. Cette distinction est à lier à :

- l'utilisation du support écrit considéré comme suffisant pour assurer une bonne formation des « nouveautés ».
- une forte sollicitation par les patients (1,17 patients sous ciclosporine par officine en milieu rural).

Le milieu rural exprime cependant moins son besoin de formation future sur les immunosuppresseurs (lié à une préparation sur la ciclosporine satisfaisante à partir des supports écrits).

Le milieu urbain, quant à lui, se détache nettement des autres milieux dans son engagement à une préparation future sur les immunosuppresseurs. Cette différence est à lier à :

- une forte sollicitation par les patients (1,32 patients sous ciclosporine par officine en milieu urbain)

- préparation considérée jusqu'ici insuffisante due à un manque de temps, de disponibilité et de moyens d'information (réel besoin de réunion d'information).

#### IV.4.4.2 Discussion

La formation continue fait partie intégrante du devoir de la profession du pharmacien. Il est dans l'intérêt de celui-ci de se former régulièrement pour être le plus compétent et le plus pertinent dans l'exercice de sa profession, en tant que spécialiste du médicament.

Le pharmacien d'officine semble désireux de s'informer sur ces thérapeutiques immunosuppressives qui lui sont totalement nouvelles.

Les supports d'information utilisés (supports écrits, réunion d'information, CD-ROM,...) diffèrent selon les préférences et les moyens de chacun (temps, programmation de réunions, éloignement des centres de réunion). Il importe cependant de distinguer le contenant (support de l'information) et le contenu (type et source de l'information).

Certes, la connaissance théorique du médicament est indispensable avant toute délivrance. Mais, il serait tout de même opportun de compléter régulièrement ces informations avec une meilleure connaissance de la pratique hospitalière et avec l'expérience des médecins prescripteurs avec leurs malades.

La possibilité de participation des pharmaciens à des réunions hospitalières avec les médecins, exposant des cas cliniques (ceci est valable quelque soit la discipline étudiée) favoriserait non seulement une meilleure connaissance de la maladie et du malade, mais aussi renforcerait son opinion thérapeutique. De plus, ce type de formation serait l'ouverture à un dialogue et ce dans l'intérêt de tous : c'est à dire du patient, des médecins et des pharmaciens.

Ainsi, plutôt que de devoir s'investir seul, le pharmacien pourrait s'inscrire dans un véritable réseau de soin ville - hôpital dont le but serait le même : une meilleure prise en charge du malade chronique, en tenant compte à la fois de l'optimisation de la thérapie du malade et des exigences économiques.

En attendant qu'un tel réseau voit le jour, le concept d'une opinion pharmaceutique, document de transmission d'une information entre dispensateur et prescripteur à propos de la thérapie d'un patient, a récemment été étudié lors d'une enquête réalisée entre octobre 1998 et mai 1999 à l'initiative de la faculté de Lyon, afin de valoriser le rôle du pharmacien d'officine dans la chaîne de soin [62].

De cette enquête, il ressort, de la part des officinaux, beaucoup de réticence ou d'opposition à l'envoi d'un tel document, et ce pour des raisons diverses : manque de temps ou de motivation, appréhension vis à vis du prescripteur, inutilité du document quand l'information du problème passe par téléphone. A l'inverse, les médecins considèrent ce concept intéressant et pouvant favoriser une collaboration entre médecins et pharmaciens.

Entre l'opposition des uns et l'immobilisme des autres, il semble qu'il y ait beaucoup de difficultés pour aller vers un système de soin en réseau .

La formation continue devrait peut-être également avoir une place privilégiée pour enseigner comment rédiger l'opinion pharmaceutique à partir de cas cliniques, afin de développer ce concept qui paraît intéressant pour l'avenir. Car, dans l'optique de la prise en charge du malade chronique, en l'occurrence le greffé, une opinion pharmaceutique pourra enfin matérialiser l'importance du rôle du pharmacien et ce pour la sécurité du patient.

## **CONCLUSION**

A l'aube de l'an 2000, la ciclosporine est arrivée en force dans nos officines.

Globalement, l'arrivée à l'officine d'une nouvelle thérapeutique, les immunosuppresseurs, et de nouveaux malades chroniques, les immunosuppresseurs, est assez bien accueillie. L'officinal, en Lorraine, semble décidé à s'investir fortement et à s'inscrire, en tant qu'acteur de la santé, dans une véritable démarche de prise en charge du patient greffé.

Cependant, l'amélioration du suivi du patient à l'officine ne peut s'envisager que par une meilleure communication entre médecins et pharmaciens, par une formation plus adéquate par un suivi plus efficace des patients.

Le côté positif de toutes leurs réponses tient à la fois dans leur richesse de propositions et dans l'implication forte qu'elles révèlent.

A l'inverse, ces mêmes réponses ont mis en évidence tout le chemin qu'il reste à parcourir .

Il importe donc que le pharmacien d'officine, en collaboration avec l'ensemble des acteurs de la santé, s'engage rapidement dans ce nouveau défi car, demain, de nouveaux immunosuppresseurs vont être délivrés en ville et de plus en plus de greffés devront être pris en charge par l'officine.

## ANNEXE 1 : REPERES HISTORIQUES

- **1933** : Première greffe rénale chez l'homme à partir d'un rein de cadavre par le Docteur Voronoy (Khersov, URSS). Décès au bout de quatre jours.
- **1936** : Découverte du système H2 (CMH de la souris) par le Professeur Gorer.
- **1942** : Description des premiers mécanismes de rejet par Medawar.
- **1952** : Première greffe rénale à partir d'un donneur vivant par le Professeur Hamburger (Paris, France).
- **1958** : Découverte du système HLA (CMH de l'homme) par le Professeur Dausset (Paris, France).
- **Début des années 1960** : Allogreffes rénales humaines réalisées avec succès grâce à l'utilisation de prednisolone et d'azathioprine dans la prévention du rejet d'organe.
- **1963** : Première greffe hépatique par le Professeur Starzl (Denver, USA) et première greffe pulmonaire par le Professeur Hardy (Mississippi, USA).
- **1966** : Première greffe pancréatique par le Professeur Lillehei (Minnesota, USA).
- **1967** : Première greffe cardiaque par le Professeur Barnard (Cape town, Afrique du Sud).
- **1968** : Première greffe cardio-pulmonaire par le Professeur Cooley (Houston, USA).
- **1972** : Découverte de l'activité immunosuppressive de la cyclosporine A (*Tolypocladium inflatum*) chez les rongeurs par Borel.
- **1978** : Premiers essais cliniques en Angleterre : utilisation de la cyclosporine dans la greffe cardiaque chez le singe.
- **1983** : Utilisation de la cyclosporine (SANDIMMUN®) chez l'homme.
- **1984** : Découverte de l'activité immunosuppressive du FK 506 ou tacrolimus, au Japon.
- **1984** : Première greffe de split-liver par le Professeur Bismuth (Villejuif, France).
- **1985** : Première greffe d'intestin grêle par le Professeur Cohen (Toronto, Canada).
- **1988** : Première greffe hépato-intestinale par le Professeur Grandt (Toronto, Canada).
- **1989** : Premier test clinique du FK 506 chez l'homme pour la transplantation hépatique.
- **Années 1990** : Utilisation de la cyclosporine sous forme de micro-émulsion (NEORAL®), du tacrolimus ou FK508 (PROGRAF®) et du mycophénolate mofétil (CELLCEPT®) dans la prévention du rejet.

## ANNEXE 2 : CONDITIONS DE CREATION D'OFFICINES

(Article L.571 du Code de la santé publique)

Aucune création d'officine ne peut être accordée dans les villes où la licence a déjà été délivrée à :

- une officine pour 3 000 habitants dans les villes d'une population de 30 000 habitants et au dessus.

- une officine pour 2 500 habitants dans les villes d'une population égale ou supérieure à 5 000 et inférieure à 30 000 habitants.

**(L. n° 57-220 du 25 février 1957)** - « Dans les communes d'une population inférieure à 5 000 habitants, il ne peut être délivré qu'une licence par tranche de 2 000 habitants recensés dans les limites de la commune.

Une création d'officine peut toutefois être accordée dans les communes dépourvues d'officine et d'une population inférieure à 2 000 habitants lorsque les besoins de la population résidente et saisonnière sont insuffisamment couverts au regard de la carte départementale des officines de pharmacie. »

**Article L.572 du Code de la Santé Publique - (L. n° 57-220 du 25 février 1957)** - « Par dérogation aux dispositions de l'article L. 571, aucune création ne peut être accordée dans les départements du Haut-Rhin, Bas-Rhin et de la Moselle, dans les villes où une licence a déjà été délivrée à une officine pour 5 000 habitants. Toutefois, une création d'officine peut être accordée dans une commune dépourvue d'officine et d'une population inférieure à 5 000 habitants lorsque les besoins de la population résidente et saisonnière sont insuffisamment couverts au regard de la carte départementale des officines de pharmacie. »

## ANNEXE 3 : NOMBRE D'HABITANTS EN LORRAINE

### ÉVOLUTION DE LA POPULATION PAR DÉPARTEMENT

REGION LORRAINE

Source : INSEE

	au recensement								Poids en 1999	Var. en % annuel		
	1946	1954	1962	1968	1975	1982	1990	1999 prov.		46 à 75	75 à 90	90 à 99
Dept 54	528 800	607 000	678 100	705 400	722 588	716 846	711 943	703 671	30,9%	+1,08%	+0,10%	+0,31%
Dept 55	188 800	207 100	216 000	209 500	203 664	200 101	197 223	192 700	8,3%	+0,27%	+0,36%	+0,23%
Dept 57	622 100	769 400	919 400	971 300	1 006 373	1 007 189	1 011 812	1 012 425	44,3%	+1,67%	+0,85%	+0,74%
Dept 88	342 300	372 500	380 700	388 200	397 957	395 769	386 58	381 804	16,5%	+0,52%	+0,20%	+0,14%
LORRAINE	1 682 000	1 956 000	2 194 200	2 274 400	2 330 822	2 319 905	2 305 726	2 310 624	100,0%	+1,39%	+0,87%	+0,82%
FRANCE (x 1.000)	40 743,9	42 777,2	46 520,0	49 780,5	52 591,3	54 334,9	56 615,2	58 482,2		+0,86%	+0,45%	+0,36%
% LORR/FRANCE	4,1%	4,6%	4,7%	4,6%	4,4%	4,3%	4,1%	3,9%				

\*estimation au 17/9/1999

## ANNEXE 4 : LETTRE ET QUESTIONNAIRE

NANCY le 3 Décembre 1999

Cher Futur Confrère,  
Chère Future Consoeur,

Étudiante en Pharmacie à NANCY et préparant actuellement une thèse sous la direction du Professeur Alain ASTIER, je me permets de vous solliciter dans mes recherches.

Après l'arrivée en ville des antirétroviraux, c'est au tour d'une nouvelle classe thérapeutique de sortir de la réserve hospitalière, celle des immunosuppresseurs. Apparue dans les années 80, la ciclosporine a représenté un progrès décisif en matière de transplantation d'organe. Sous le nom de SANDIMMUN® et NÉORAL®, elle est, depuis le 15 Novembre 1999, disponible en ville. D'autres agents immunosuppresseurs tels le mycophénolate mofétil (CELLCEPT®), le tacrolimus (PROGRAF®) ne vont pas tarder à entrer dans nos officines.

Le pharmacien d'officine est donc amené à rencontrer de plus en plus de patients immunosupprimés et plus particulièrement les patients greffés.

Quelle prise en charge du patient immunosupprimé peut-on attendre de la part de l'officinal ? Ce dernier a-t-il pu prendre conscience de l'impact de l'arrivée d'une nouvelle classe de médicaments et donc de nouveaux malades ? Le traitement au long cours de la prévention du rejet d'allogreffe est tout à fait comparable à celui des maladies chroniques, telles que le diabète, l'insuffisance cardiaque...

Ces questions sont le thème central de ma thèse. Pour cela, il m'a été demandé de réaliser une enquête auprès de collègues officinaux de la région. L'exploitation des résultats de celle-ci sera un élément majeur de mon travail.

Je me permets donc de vous adresser ci-joint, un court questionnaire qui me permettrait, si vous pouviez y consacrer les quelques minutes nécessaires pour le remplir, de mener à bien ma thèse. Bien entendu, vos réponses seront traitées et présentées de façon anonyme.

Je vous remercie par avance, de l'attention particulière que vous porterez à ma demande.

Et, je vous prie d'agréer, Cher Futur Confrère, Chère Future Consoeur, mes salutations distinguées.



PICQUART Claudie



**4 - Avez-vous pu vous préparer à l'arrivée de la ciclosporine ?**

OUI

NON

**5 - Si OUI, comment vous y êtes-vous préparés ?**

Vidal

Revue (s) pharmaceutique (s)

Visiteur médical

Courrier d'information par le laboratoire

Formation continue ou réunion d'information

Autre, précisez

.....  
.....

**6 - Comptez-vous vous préparer à l'arrivée des agents immunosuppresseurs en ville ?**

OUI

NON

Si OUI, comment ?

.....  
.....

**7 - Comment percevez-vous le rôle du pharmacien d'officine dans la délivrance de ces traitements et le suivi de ces malades ?**

Marginal

Important

Assez important

Tout à fait essentiel

**8 - Quelle est, selon vous, l'implication du pharmacien d'officine, dans la délivrance de ces médicaments immunosuppresseurs ?**

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

Ce questionnaire est à me faire parvenir  
avant le **20 Décembre 1999**  
dans l'enveloppe ci-jointe.

M E R C I

## ANNEXE 5 : CHIFFRE D'AFFAIRES

Annexe à la CIRCULAIRE N°4

Journal officiel n° 18 du 22 janvier 2000

**Arrêté du 14 janvier 2000 relatif au nombre de pharmaciens dont les titulaires d'officine doivent se faire assister en raison de l'importance de leur chiffre d'affaires**

NOR: MESP0020134A

La secrétaire d'Etat à la santé et à l'action sociale,  
Vu le code de la santé publique, notamment l'article L. 579 ;  
Vu l'arrêté du 1<sup>er</sup> août 1991, modifié par les arrêtés des 17 mars 1993, 22 juin 1994, 30 janvier 1996, 15 janvier 1997, 9 mars 1998 et 5 mars 1999, relatif au nombre de pharmaciens dont les titulaires d'officine doivent se faire assister en raison de l'importance de leur chiffre d'affaires ;

Vu l'avis du Conseil national de l'ordre des pharmaciens,

Arrête :

**Art. 1<sup>er</sup>.** - Les dispositions de l'article 1<sup>er</sup> de l'arrêté du 1<sup>er</sup> août 1991 susvisé sont remplacées par les dispositions suivantes :

« Le nombre de pharmaciens dont les titulaires d'officine doivent se faire assister en raison de l'importance de leur chiffre d'affaires annuel est fixé :

- « - à un pharmacien assistant, pour un chiffre d'affaires annuel hors taxe à la valeur ajoutée compris entre 5 400 000 F et 10 800 000 F ;
- « - à un deuxième assistant, pour un chiffre d'affaires annuel hors taxe à la valeur ajoutée compris entre 10 800 000 F et 16 200 000 F ;
- « - au-delà de ce chiffre d'affaires, à un assistant supplémentaire par tranche de 5 400 000 F supplémentaires. »

**Art. 2.** - Le directeur général de la santé est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 14 janvier 2000.

DOMINIQUE GILLOT

## ANNEXE 6 : ASSOCIATIONS

### Fédérations d'Associations de promotion du don d'organes et de tissus en vue de greffe.

**France ADOT**, BP35 – 75462 PARIS cedex 10  
Tel : 01 42 45 63 40 – Fax : 02 99 36 60 00  
Site Internet de la fédération – [http : //assoc.wanadoo.fr/France-adot/](http://assoc.wanadoo.fr/France-adot/) [France-Adot@wanadoo.fr](mailto:France-Adot@wanadoo.fr)  
Revue trimestrielle « Revivre »

**A.D.O.S.E.N.**, Tour Maine Montparnasse, 33, avenue du Maine, 75015 PARIS  
Tel : 01 45 38 71 93 – Fax : 01 43 20 33 87  
[Adosen@club-internet.fr](mailto:Adosen@club-internet.fr)  
Revue trimestrielle « ADOSEN »

**FRANCE TRANSPLANT** – Hôpital Saint-Louis – Centre Hayem  
1, avenue Claude Vellefaux – 75475 Paris cedex 10  
Tel : 01 42 49 48 10 – Fax : 01 42 49 48 11  
[France.transplant@wanadoo.fr](mailto:France.transplant@wanadoo.fr) - [www.france-transplant.com](http://www.france-transplant.com)  
Revue trimestrielle « La lettre de France Transplant »

### Fédérations d'associations de patients

**FNAIR** – Fédération nationale d'aide aux insuffisants rénaux : dialysés et transplantés  
31, rue des Frères Lion, 31000 TOULOUSE  
Tel : 05 61 62 54 62 – Fax : 05 61 62 06 91  
Revue trimestrielle « FNAIR »

**Trans-Hépaté** – Association nationale des déficients et transplantés hépatiques  
6, rue de l'Aubrac, 75000 Paris  
Tel/Fax : 01 40 19 07 60  
[transhepate@aol.com](mailto:transhepate@aol.com) - <http://members.aol.com/transhepate>  
Revue trimestrielle « Hépat-Infos »

**F.F.A.G.C.P.** – Fédération Française des associations des greffés du cœur et des poumons - 117, rue de Charonne – 75000 Paris  
Tel/Fax : 01 40 09 91 88  
[Fédération.FFAGCP@wanadoo.fr](mailto:Fédération.FFAGCP@wanadoo.fr)

**Trans-Forme** - Association Fédérative Française des sportifs transplantés et dialysés  
66, Bd Diderot, 75000 Paris  
Tel : 01 43 46 75 46 – Fax : 01 43 43 94 50  
[Bureau.Trans-Forme@wanadoo.fr](mailto:Bureau.Trans-Forme@wanadoo.fr)  
Revue trimestrielle “relais”

**A.F.L.M.** – Association française de lutte contre la mucoviscidose  
181, rue de Tolbiac – 75013 Paris  
Revue trimestrielle « Mucoviscidose »

Associations régionales

**FRANCE ADOT 54**

9, 11, rue Lionnois – 54000 NANCY  
Tel : 03 83 32 71 67

**ALG - ASSOCIATION LORRAINE DES GREFFES**

Président fondateur Jean-Claude Neumann  
100 rue des Tulipes, 54700 Blénod Les Pont-à-Mousson  
Tel/Fax : 03 83 81 03 38

**AIR – Association des insuffisants rénaux**

M. Picot Y, 15, rue Armée Patton, 54000 Nancy

**ALIR – Association lorraine des insuffisants respiratoires**

14, rue de la Bellevue, 54385 Manonville

## ANNEXE 7 : AVIS PERSONNEL DE 57 OFFICINAUX INTERROGES EN LORRAINE

L'implication du pharmacien d'officine dans la délivrance des médicaments immunosuppresseurs et le suivi des malades immunosuppresseurs est perçue de façon différente selon les officinaux et leur expérience.

19 pharmaciens, sur les 76 ayant répondu, ne se sont pas prononcés.

Les 57 autres ont donné leur avis.

1. « Je considère l'implication du pharmacien aussi importante que pour la délivrance de n'importe quel médicament. Cette délivrance doit faire l'objet d'un véritable acte pharmaceutique (conseils, mises en garde, suivi, etc...) ». 5501

2. « L'absence de mise en pratique ne nécessite pas la formation de l'équipe officinale, contrairement au Norlevo® qui, par exemple, est plus régulièrement délivré. Le pharmacien peut aussi être amené à déculpabiliser le malade qui pourrait se sentir responsable d'un rejet de greffe ». 5502

3. « Ecouter et faire remonter l'information. Remonter le moral du client ». 5503

4. « Rôle de relais et de "dispensation" : les malades ont reçu une "éducation" à l'hôpital et ils en connaissent en général beaucoup plus que nous quant à leur problème ». Aussi, la délivrance des traitements immunosuppresseurs en ville « est plus simple et pratique pour eux ». 5504

5. « Informer le patient des modalités de prise de son médicament, donner des informations sur les effets indésirables, des conseils sur les choses à faire et à ne pas faire ». 5505

6. « L'implication est pour l'instant assez modeste étant donné l'initialisation des traitements par l'hôpital depuis de nombreuses années. Pour la mise en route de nouveaux traitements, l'implication sera plus forte, mais, je le pense, autant que pour toute sortie de la réserve hospitalière nécessitant un suivi du malade et une vigilance de la part du pharmacien (cf. antirétroviraux, antiémétiques, somatropine,...) ». 5506

7. « Les traitements sont anciens et bien connus des patients; notre rôle est mineur dans le suivi du traitement car ils sont suivis trimestriellement par leur néphrologue ». 5509

8. « Sécurité et proximité ». 8802

9. « L'implication est strictement la même que pour la délivrance d'une boîte de Doliprane : du PROFESSIONNALISME ». 8807

10. « Interactions médicamenteuses, automédication ». 8808

11. « On est amené à s'y intéresser de plus en plus. La "paperasserie" occulte beaucoup de temps. On passe bien souvent à côté ». 8810

12. « C'est un service rendu. Il faut assumer le rôle de pharmacien. Ce dernier dispose d'une vue globale sur les différents traitements du patient, ce qui lui permet de déceler d'éventuelles interactions médicamenteuses. Le dialogue entre le patient et le pharmacien a également toute son importance ». 8811

13. « Dans la mesure où ces médicaments arrivent dans le circuit de la pharmacie d'officine, il est indispensable que les pharmaciens suivent une formation adaptée afin de répondre efficacement aux demandes des greffés ». 8813
14. « Rôle important, au même titre que les autres médicaments. Rendre compte de l'importance de l'observance du traitement (régularité du traitement, respect de l'horaire..). Problème de stock ». 8814
15. « Identique à celle faite aux autres médicaments ». 8815
16. « Besoin de confiance, recherche d'anonymat et/ou de soutien selon le patient, besoin pour le malade de dédramatiser, banaliser son traitement au même titre que de l'aspirine ». 8816
17. « Implication réduite à la délivrance. Cas d'une personne débile et défavorisée prise en charge par son père qui ne pose aucune question ». 8817
18. « Bonne observance du traitement. Explications complémentaires. Rassurer le malade. Etre à l'écoute, à proximité du malade ». 8818
19. « La mise en garde des réactions secondaires et de toutes modifications de l'état général des patients. Le suivi du traitement visualisé par notre historique informatique ». 8819
20. « Le pharmacien va jouer un rôle de suivi du traitement, notamment au niveau de la régularité des prises, de la bonne observance du traitement. Puisqu'il s'agit de patients fréquentant généralement la même officine, il pourra aussi contrôler toute prescription relevant d'une autre pathologie et limiter toute erreur. C'est un suivi du malade dans sa globalité, contrairement aux pharmacies d'hôpital qui ne voient pas passer les ordonnances, les soucis, les questions, les souhaits du patient ». 8820
21. « Rôle de conseil. Importance de l'observance du traitement. Implication aussi importante que pour tous les autres!! ». 5701
22. « Importance du suivi et renseignement des patients ». 5702
23. « Information du suivi des traitements; contrôle des contre-indications; surveiller l'automédication ». 5703
24. « Proximité de la pharmacie. Renseignements et informations. Suivi du client ». 5705
25. « Bien noter que le patient est greffé et faire attention à toutes les interactions ». 5706
26. « Proximité et service soit; mais avons-nous toutes les compétences face aux questions des patients? ». 5707
27. « Ce qui est novateur est une opportunité. Il faut seulement s'adapter. Délivrance des médicaments immunosupresseurs en ville intéressante pour le malade à condition que son traitement soit intégralement disponible en officine ». 5710
28. « Implication importante ». 5711
29. « Responsabilité. Aide humanitaire morale et physique auprès du malade ». 5712
30. « Pas le choix, il faut s'y faire ». 5715
31. « Pas de patient, pas de pratique ». 5718
32. « Prévenir le malade de ne pas attendre la dernière minute pour renouveler son traitement (problème de stock). Vérifier le bon remboursement (ALD) du patient ». 5719

33. « A définir ». 5721
34. « Implication importante, surtout que le pharmacien d'officine est très facilement accessible ». 5722
35. « Les 2 patients sous ciclosporine de mon officine sont très bien informés par le C.H.U. qui a fait les greffes. Mon rôle d'information est donc très limité. Quant au suivi thérapeutique, l'hôpital est en contact permanent avec les patients, ce qui restreint également mon champ d'action ». 5724
36. « Effets secondaires, interactions ». 5725
37. « Nous ne faisons que remplacer la pharmacie hospitalière, donc n'apportons rien de nouveau, sauf la proximité au malade. Etant traité depuis longtemps, il a peu ou pas de questions à nous poser. Nous stockons des médicaments très chers à la place de l'hôpital, en fait ». 5727
38. « Subit les prescriptions initiales hospitalières ». 5729
39. « Surtout un rôle d'écoute, de conseil. Nous avons un neveu greffé du rein(20 ans) et qui vient de faire le rejet ». 5734
40. « La démarche de la délivrance doit être aussi performante pour ces produits que pour les autres produits ». 5401
41. « Explication du traitement aux malades, de la posologie, du suivi, des éventuelles interactions ». 5402
42. « Bon suivi hospitalier. Patients bien informés. Dialogue important. Accompagnement. Apport psychologique, moins que technique ». 5403
43. « Marginal, car ce type de malade est très au courant de son problème et est bien informé au fur et à mesure de son traitement en milieu hospitalier ou postcure ». 5407
44. « Rôle d'information et d'écoute ». 5414
45. « Rôle de conseiller sur l'importance de ces médicaments et la bonne observance du traitement ». 5415
46. « Rôle important mais délicat, car formation pratique par rapport à la gestion de ces médicaments insuffisantes (beaucoup d'interactions médicamenteuses et pas d'habitude de son maniement). Veiller aux interactions médicamenteuses par rapport aux autres thérapeutiques. Alerter par rapport à l'automédication ou la médication conseil (mais patients déjà bien informés par les spécialistes qui les suivent) ». 5416
47. « La bonne observance. Les détails au niveau des effets secondaires ». 5417
48. « Important, si non galvaudé par les médecins (cf. ce qui se passe pour HIV, hépatites, Alzheimer,...) ». 5419
49. « La vie de ces patients dépend du médicament et c'est nous qui les détenons. Etant donné les contraintes de prises de ces produits, nous nous devons d'être irréprochables quant à la détention des produits. La seule cliente sous Néoral® que j'ai, est affectée de polyarthrite rhumatoïde, donc est un peu en marge de votre thèse ». 5423
50. « Il est partie intégrante de son rôle de maillon de santé publique entre hospitalier et patient ». 5425
51. « Faible! ». 5426

52. « Peu d'implication. Malades habitués à l'hôpital. Dialogue important . néanmoins ». 5427

53. « Communication avec le malade pour le rassurer, ou avec le conjoint (idem) ». 5428

54. « Donner un complément d'informations et faire en sorte d'humaniser"(sans banaliser) ces nouveaux traitements ». 5430

55. « L'implication du pharmacien d'officine dépasse largement le rôle de conseil sur les modalités de prises des immunosupresseurs, sur l'observance du traitement et sur la pharmacovigilance : en délivrant ce type de traitement et en dialoguant avec le patient, il peut être la première personne à suspecter un rejet du greffon ou l'apparition d'un effet indésirable, et doit orienter au moindre doute vers le médecin hospitalier à l'origine du traitement ». 5431

56. « Cela fait partie de notre travail habituel de conseil et d'acte pharmaceutique complet, même si on peut noter une information importante déjà faite par l'hôpital ». 5435

57. « Il faudra être complémentaire avec le milieu hospitalier, mais pour l'instant, attention au manque de formation. Il est très important que toute l'équipe soit informée ». 5437

## ANNEXE 8 : LEXIQUE

- IL : Interleukine
- IFN : Interféron
- HTA : Hypertension artérielle
- HSV : Herpes Simplex Virus
- CMV : Cytomégalovirus
- CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité
- HLA : Human leucocyte antigens
- CPA : Cellule présentatrice de l'antigène
- PA : Pression artérielle
- VS : Vitesse de sédimentation
- PCR : Protéine C-réactive
- VZV : Herpes Varicella Zoster
- EBV : Virus d' Epstein-Barr
- VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
- Hbs : Virus de l'hépatite B
- TNF : Tumor necrosis factor
- Département 54 : Meurthe-et-Moselle
- Département 55 : Meuse
- Département 57 : Moselle
- Département 88 : Vosges

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. GENETET B.  
Immunologie.  
Paris : Technique et Documentation - Lavoisier, 1989, 235 p.
2. AURAY-BAX G., ANDANSON M.  
Les immunosuppresseurs dans les transplantations d'organes.  
Lyon pharmaceutique, 1998, 49, p.253-266 et 301-311.
3. SEMANA G.  
La transplantation d'organe.  
In : Immunologie, 3ème édition. Ed. par GENETET N.  
Paris : Technique et documentation, 1997, p.407-425.
4. PONVERT C., PAUPE J., GRISCELLI C.  
Mécanismes immunologiques du rejet de greffe; le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).  
In : Immunologie fondamentale et immunopathologie, 2ème édition.  
Edition Marketing 1991, p.225-237.
5. ROITT I., BROSTOFF J., MALE D.  
Immunologie, 4ème édition.  
Mosby Year Book Europe Ltd., 1993.  
Paris, Bruxelles pour la traduction française : De Boeck et Larcier, Département De Boeck Université, 1997, 406 p.
6. TIERCY J-M., ROOSNEK E.  
L'incompatibilité HLA en transplantation.  
Médecine et hygiène, 1998, 56, p.432-437.
7. DELAMARE J.  
Dictionnaire des termes de médecine, 24ème édition.  
Paris : Maloine, 1995, 1095 p.
8. JACQUELINET C., MORNEX J-F.  
Greffe d'organe : indications et principaux résultats en France.  
La revue du praticien, 1997, 47, p.32-37.
9. ETABLISSEMENT FRANCAIS DES GREFFES  
Le prélèvement et la greffe en France en 1998. Rapport du Conseil Médical et Scientifique de l'Etablissement français des Greffes.  
Paris : Labrador, 1999, 355p.
10. LEROY F.  
Eléments d'immunologie.  
Edition Biocosmos Centre, 1996, 175 p.
11. FUJISAWA (Laboratoire).  
PROGRAF®, brochure produit, 1997.

12. COUDERT P., RUBAT C., CHOPINEAU J.  
Greffes d'organes et immunosuppresseurs.  
Actualités pharmaceutiques, 1997, 353, p.63-66 et 354, p.69-72.
13. HOUSSIN D.  
Le pharmacien face aux greffes et aux dons d'organes.  
CESSPF, Fiche technique, novembre 1997.
14. LORIC S., VAUBOURDOLLE M.  
Le complexe majeur d'histocompatibilité chez l'homme.  
In : Le moniteur internat, tome 5 (infectiologie).  
Groupe Liaisons SA., 1995, p.67-86.
15. Anonyme.  
Greffe, scénario d'un exploit (avec la participation de l' E.F.G.).  
Science et vie junior, Novembre 1998, 110 bis, 11 p.
16. PASQUALI J-L., BOITARD C.  
Le système immunitaire : cible thérapeutique.  
Médecine thérapeutique, 1999, 5, n° 2, p.97-100.
17. LEGENDRE C., THERVET E.  
La pharmacologie des immunosuppresseurs actuels.  
Médecine thérapeutique, 1999, 5, n° 2, p.101-106.
18. MORELON E., THERVET E., LEGENDRE C.  
Immunosuppression en transplantation rénale : réalités et perspectives.  
Médecine thérapeutique, 1996, 2, n° 3, p.227-234.
19. RICHARD D.  
Immunosuppresseurs et immunomodulateurs.  
In : Le moniteur internat, tome 5 (infectiologie).  
Groupe Liaisons SA., 1995, p.117-137.
20. LECHAT P.  
Médicaments influençant les réactions immuno-allergiques.  
In : Pharmacologie médicale, 5ème édition.  
Paris : Masson, 1990, p.320-330.
21. GIRAL M., DANTAL J., SOULILLOU J-P.  
Traitement immunosuppresseur : surveillance, toxicité, perspectives.  
La revue du praticien, 1994, 44, 4, p.442-448.
22. ALLAIN P.  
Pharmacologie. Les médicaments, 2ème édition.  
Cdm éditions, 1999.
23. « Immunosuppresseurs ».  
BIAM ([http : //www.biam2. org/www/ Sub4839.html](http://www.biam2.org/www/Sub4839.html)), Avril 1999.

24. NOVARTIS (Laboratoire).  
SANDIMMUN®, dossier d'information technique, 1999.
25. NOVARTIS (Laboratoire).  
NEORAL®, dossier d'information technique, 1999.
26. BACH J-F.  
Ciclosporine.  
CESSPF, Fiche technique, mai 1995.
27. ROUSSEL DIAMANT (Laboratoire).  
CORTANCYL®, dossier d'information technique, 1990.
28. GLAXOWELLCOME (Laboratoire).  
IMUREL®, dossier d'information technique, 1997.
29. TERRIEN M-H., GREUB G., LEIMGRUBER A., SPERTINI F.  
Effets secondaires des traitements immunosuppresseurs.  
Médecine et hygiène, 1998, 56, p.415-421.
30. ROCHE (Laboratoire).  
CELLCEPT®, dossier d'information technique, 1997.
31. PASTEUR MERIEUX (Laboratoire).  
THYMOGLOBULINE®, dossier d'information technique, 1984.
32. PASTEUR MERIEUX (Laboratoire).  
LYMPHOGLOBULINE®, dossier d'information technique, 1986.
33. JANSSEN-CILAG (Laboratoire).  
ORTHOCLONE OKT3®, dossier d'information technique, 1995.
34. NOVARTIS (Laboratoire).  
SIMULECT®, AMM 1998.
35. Anonyme.  
Daclizumab, des effets voisins de ceux du basiliximab.  
La Revue Prescrire, 2000, 20, 206, p.344-346.
36. ETABLISSEMENT FRANCAIS DES GREFFES  
Le prélèvement et la greffe en France en 1997. Rapport du Conseil Médical et Scientifique de l'Etablissement français des Greffes.  
Paris : Orolam, 1998, 231p.
37. CARPENTIER A, FARGE D.  
Transplantation d'organes.  
Paris : Flammarion Médecine-Science, 1992. 377p.
38. CISTERNE J-M., ROSTAING L., DURAND D.

Préparation à la greffe et prise en charge du greffé.  
La revue du praticien, 1997, 47, p.38-42.

39.A.P.P.I.T.

Infections et immunodépression.

In : Maladies infectieuses à l'usage des étudiants en médecine et des praticiens, 15ème édition.

Ed. E. PILLY, Montmorency, 1996, p276-279.

40.VITTECOQ D.

Immunodépression et infection : pathologie infectieuse des immunodéprimés en pratique quotidienne.

Neuilly : laboratoires Roche, 1983, 143p.

41.DELLAMONICA P.

Immunodépressions et infections.

Paris : Pradel, 1991, 193p.

42.EUVRARD S., KANITAKIS J., CLAUDY A.

Complications cutanées après greffe d'organe solide.

La presse médicale, 1999, 28, n° 33, p.1833-1838.

43.GODEAU B., MAINARDI J-L.

Pneumopathie à Pneumocystis carinii et immunodépression non liée au VIH.

Le concours médical, 1995, 117, 29, p.2221-2226.

44.LEBARGY F.

Infections pulmonaires au cours des états d'immunodépression. Les immunodépressions et leurs conséquences.

La Presse médicale, 1998, 27, 19, p.921-922.

45.PERDU D., LEBARGY F.

Infections pulmonaires au cours des états d'immunodépression. Les infections pulmonaires en dehors du SIDA.

La Presse médicale, 1998, 27, 19, p.934-940.

46.NEFFUSSY-LEROY N.

Organes humains : Prélèvements - Dons - Transplantations.

Ed. ESKA, 1999, 249 p.

47.Anonyme.

Manger pour son bien-être.

La vie la santé, 1999, 11, 16 p.

48.Produits ROCHE

Les mémos du transplanté, mémo alimentation.

Ciel et terre, Décembre 1998.

49.THOUOLON-PAGE C.

Pratique diététique courante.

Abrégés. Edition Masson, 1997, 243 p.

50.DUPIN H.

Aliments. Alimentation et santé. Questions/ Réponses par le groupe de recherche en éducation nutritionnelle (GREEN).  
Paris : Lavoisier, 1996, 440 p.

51.Anonyme.

Quelle eau pour les malades immunodéprimés ?  
Prescrire, 1999, 19, 199, p 696-697.

52.Produits ROCHE

Les mémos du transplanté, mémo des soins de votre peau.  
Ciel et terre, Juillet 1999.

53.CZERNIELEWSKI J.-M.

Photo-Immunologie et cancers.  
In : Cancers cutanés. Encyclopédie des cancers dirigée par Bernard HOERNI et Maurice TUBIANA, éditée par LOUIS DUBERTRET.  
Flammarion médecine sciences, 1992, p 59-74.

54.JEANMOUGIN M.

Prévention des carcinomes épidermoïdes.  
In : Cancers cutanés. Encyclopédie des cancers dirigée par Bernard HOERNI et Maurice TUBIANA, éditée par LOUIS DUBERTRET.  
Flammarion médecine sciences, 1992, p 75- 92.

55.HENRY A.

Peau et soleil.  
Le trébuchet, 1999, 191, p.24-28.

56.SMITHKINE BEECHAM.

Le mini-guide de la santé.  
Dakota éditions, 1999, 22p.

57.CONSEIL NATIONAL DE L'ORDRE DES PHARMACIENS.

Les pharmaciens, statistiques au 1er janvier 1999.  
1999, 235 p.

58.INSEE.

Départements de la Lorraine. Recensement de la population 1999.  
Données provisoires, estimation au 17/9/1999.

59.DEMARTI C.

Médicaments hospitaliers : quand la ville prend le relais.  
L'officiel, 2000, 67, P. 4-5.

60.GOGIEN E.

Traitement immunosuppresseur : pourquoi deux sorties sans trois ?  
L'officiel, 2000, 67, p.6.

61. Du bon usage du médicament en médecine de ville : séminaire organisé par AMC.  
La presse médicale, 2000, 29, 7, p.383-386.

62. CHAMBA G., BAUGUIL G., GALLETZOT J.  
Evaluation des Actes pharmaceutiques à l'Officine. Rapport final.  
Lyon : novembre 1999, 16 p.



DEMANDE D'IMPRIMATUR

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présenté par Claudie PICQUART

Sujet :

*« Prise en charge, à l'officine, du patient immunosupprimé ».  
Enquête auprès de cent pharmaciens en Lorraine.*

Jury :

Président :

Monsieur le Professeur A. ASTIER

Juges :

Monsieur le Professeur P. BOISSEL  
Monsieur P. BURTIN

Vu,

Nancy, le 25/05/2000

Le Président de thèse,



Prof ASTIER

Vu et approuvé,

Nancy, le 29 mai 2000

Le Doyen de la Faculté de Pharmacie  
de l'Université Henri Poincaré - Nancy I,



Chantal FINANCE

Le Vice Doyen,



Vu,

Nancy, le 2 juin 2000  
n° 733

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy I,



Claude BURLET



