



HAL
open science

Dispensation de ciclosporine : perceptions, pratiques et attentes des pharmaciens d'officine

Anne Mazzone

► **To cite this version:**

Anne Mazzone. Dispensation de ciclosporine : perceptions, pratiques et attentes des pharmaciens d'officine. Sciences pharmaceutiques. 2002. dumas-01230495

HAL Id: dumas-01230495

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01230495>

Submitted on 18 Nov 2015

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

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

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 n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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 au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.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/juridique/droit-auteur>

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



1^{er} exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

ANNEE 2002

N° 7041

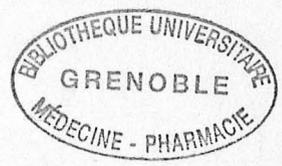
**DISPENSATION DE CICLOSPORINE :
PERCEPTIONS, PRATIQUES ET ATTENTES DES
PHARMACIENS D'OFFICINE.**

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE

DIPLOME D'ETAT

MAZZONE Anne
Née le 30 mai 1977 à St Martin d'Hères



THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
LE 21 OCTOBRE 2002

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Monsieur le Professeur **J. CALOP**
Membres : Monsieur le Docteur en Pharmacie **B. ALLENET**
Monsieur le Docteur en Pharmacie **T. ROMANET**
Monsieur le Docteur en Pharmacie **B. CHAMPON**

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

ANNEE 2002

N°

**DISPENSATION DE CICLOSPORINE :
PERCEPTIONS, PRATIQUES ET ATTENTES DES
PHARMACIENS D'OFFICINE.**

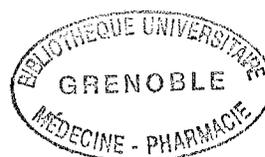
THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE

DIPLOME D'ETAT

MAZZONE Anne

Née le 30 mai 1977 à St Martin d'Hères



THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
LE 21 OCTOBRE 2002

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Monsieur le Professeur **J. CALOP**

Membres : Monsieur le Docteur en Pharmacie **B. ALLENET**
Monsieur le Docteur en Pharmacie **T. ROMANET**
Monsieur le Docteur en Pharmacie **B. CHAMPON**

Au professeur CALOP qui a eu la gentillesse d'accepter la présidence de cette thèse.

Je tiens à lui exprimer l'expression de ma profonde reconnaissance.

Au Docteur Benoît Allenet pour avoir accepté de diriger avec beaucoup d'intérêt et de patience cette enquête.

Veillez trouver l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Au Docteur Thierry Romanet pour sa gentillesse, sa disponibilité, et ses connaissances qu'il m'a apportées durant l'année hospitalo-universitaire.

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance.

Au Docteur B. Champon pour avoir apporté un regard extérieur en tant qu'officiel.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude.

*A mes parents, pour leur soutien tout au long de ces
années.*

Sans vous je n'en serai pas là...

Vous avez toujours su me guider et me conseiller.

*A mon frère Igor, à Carol pour leur exemple,
A ma sœur Alexandra, à Patrick pour leur soutien et pour
m'avoir donné la plus belle chose : Théa. Tu
n'étais pas encore née que déjà tu causais bien des
tracas...*

*Enfin à mon ange, Cédric. Tu as fais preuve d'une grande
patience, tu as su me rassurer et me reconforter dans les
moments difficiles...*

Aux autres membres de ma famille...

A Virginie, pour ses Ronéos...

A mes filles du hand, vous avez su me faire

*« déconnecter » quand il le fallait et m'apporter un
certain équilibre...*

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

M. le Professeur P. DEMENGE

Vice Doyen

M. le Professeur J. CALOP

PROFESSEURS DE PHARMACIE

ALARY	<i>Josette</i>	<i>Chimie Analytique</i>
BAKRI	<i>Abdelaziz</i>	<i>Pharmacie Galénique</i>
BENOIT-GUYOD	<i>Jean-Louis</i>	<i>Chimie Toxicologie et Eco-toxicologie</i>
CALOP	<i>Jean</i>	<i>Pharmacie Clinique et Bio-technique</i>
CUSSAC	<i>Max</i>	<i>Chimie Thérapeutique</i>
DECOUT	<i>Jean-Luc</i>	<i>Chimie Générale</i>
DEMENGE	<i>Pierre</i>	<i>Physiologie/Pharmacologie</i>
DROUET	<i>Emmanuel</i>	<i>Microbiologie-Immunologie</i>
FAVIER	<i>Alain</i>	<i>Biochimie</i>
GOULON	<i>Chantal</i>	<i>Physique-Pharmacie</i>
GRILLOT	<i>Renée</i>	<i>Parasitologie</i>
MARIOTTE	<i>Anne-Marie</i>	<i>Pharmacognosie</i>
RIBUOT	<i>Christophe</i>	<i>Physiologie-Pharmacologie</i>
ROUSSEL	<i>Anne-Marie</i>	<i>Biochimie</i>
SEIGLE-MURANDI	<i>Françoise</i>	<i>Botanique et Cryptogamie</i>
STEIMAN	<i>Régine</i>	<i>Biologie Cellulaire</i>
WOUESSIDJEWÉ	<i>Denis</i>	<i>Pharmacie Galénique</i>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

M. le Professeur P. DEMENGE

Vice Doyen

M. le Professeur J. CALOP

MAITRES DE CONFÉRENCE DE PHARMACIE

ALDEBERT
ALLENET
BARTOLI
BOUMENDJEL
BURMEISTER
CARON
CHARLON
DELETRAZ
DIJOUX-FRANCA
DURMORT-MEUNIER
ESNAULT
FAURE
FAURE-JOYEUX
FOUCAUD-GAMEN
GEZE
GILLY
GUIRAUD
GROSSET
HININGER-FAVIER
KRIVOBOK
MORAND
NICOLLE
PERA
PEYRIN
PINEL
RAVEL
RIBUOT
RICHARD
RIONDEL
TAILLANDIER
VILLEMAIN
VILLET

Delphine
Benoit
Marie-Hélène
Ahcène
Wilhelm
Cécile
Claude
Martine
M.-Geneviève
Claire
Danielle
Patrice
Marie
Jacqueline
Annabelle
Catherine
Pascale
Catherine
Isabelle
Serge
Jean-Marc
Edwige
Marie-Hélène
Eric
Claudine
Anne
Diane
Jean-Michel
Jacqueline
Georges
Danièle
Annick

Parasitologie
Pharmacie Clinique
Pharmacie Clinique et Biotech.
Pharmacognosie
Physique
Biologie Moléculaire
Chimie Pharmacie
Droit Economie pharmaceutique
Pharmacognosie
Virologie moléculaire structur
Chimie Analytique
Biochimie C
Physiologie-Pharmacologie.
Bactériologie-Virologie.
Pharmacotechnie Galénique
Chimie Thérapeutique
Biologie cellulaire
Chimie analytique
LBSO-Biochimie C
Botanique-Cryptogamie
Chimie thérapeutique
Chimie organique
Chimie organique
Chimie Analytique Alimentaire
Parasitologie
Chimie Analytique
Physio. Pharmaco
Chimie Toxico-Ecotoxicologie
Physiologie Pharmacologie
Chimie organique
Physique Pharmacie
Chimie analytique

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	6
PARTIE 1 ETAT DES LIEUX	7
1 La transplantation d'organes	7
1.1 Quelques chiffres	8
1.2 Les complications post-greffes	10
1.2.1. Le rejet de greffe.....	11
1.2.2. Les autres complications	11
A- Complications infectieuses	12
B- Augmentation du risque de cancer	12
C- Insuffisance rénale	12
1.3 Les mécanismes immunologiques de rejet	13
2 Les traitements immunosuppresseurs et leur suivi	18
2.1 Site d'action des immunosuppresseurs	18
2.2 Protocole d'instauration du traitement.....	19
2.3 La ciclosporine.....	22
2.3.1. Données cliniques.....	23
A- Indications.....	23
B- Posologie.....	23
2.3.2. Surveillance du traitement.....	24
2.3.3. Interactions	27
A- Médicamenteuses	27
B- Alimentaires	29
2.3.4. Principaux effets indésirables.....	30

2.3.5. Propriétés pharmacologiques.....	36
A- Propriétés pharmacodynamiques	36
B- Propriétés pharmacocinétiques.....	38
C- Galénique	40
2.3.6. Plan de prise.....	41
3 Organisation de la dispensation	42
3.1 Objectifs professionnels.....	42
3.1.1. Les principaux axes de la validation d'ordonnance.....	42
3.1.2. Conseils pratiques de bon usage.....	46
3.1.3. Education du patient	48
3.2 Suivi pharmaceutique des transplantés rénaux au CHU de Grenoble : une activité de pharmacie clinique	49
3.3 La ciclosporine sortie de la réserve hospitalière	52
3.3.1. Aspect réglementaire : Modalité de dispensation et de prise en charge de la ciclosporine.....	52
3.3.2. Les enjeux professionnels.....	53
 PARTIE 2 L'ENQUETE	 56
1 Justification du choix méthodologique : approche qualitative par entretien	56
2 Le guide d'entretien	58
3 Constitution de l'échantillon.....	59
3.1 Contact patient	59
3.2 Contact avec le sujet	60
4 Déroulement des entretiens.....	60
5 Résultats	62

5.1 Population réellement interrogée	62
5.2 Perception du patient, de sa pathologie et de son traitement	64
5.3 Pratique de dispensation	65
5.3.1. La prescription.....	65
5.3.2. Analyse des points critiques	65
5.3.3. Optimisation thérapeutique.....	66
5.4 Les attentes des pharmaciens d'officine	67
5.4.1. Formations continues.....	67
5.4.2. Support d'aide à la délivrance	67
5.4.3. Un pharmacien référent	68
PARTIE 3 DISCUSSION.....	69
1 Les divers biais	70
1.1 Lors de l'élaboration de l'enquête	70
1.1.1. Approche semi-directive.....	70
1.1.2. Choix des enquêtés	70
1.2 Lors de l'entretien	71
2 Les objectifs professionnels.....	72
2.1 Analyse des points critiques.....	72
2.2 Favoriser l'observance	74
3 Perceptions des pharmaciens	76
3.1 Dispersion des patients	76
3.2 Un suivi hospitalier	77
4 Les pratiques des pharmaciens d'officine.....	77
4.1 Intégralité du traitement.....	77

4.2 Le dossier patient	78
5 Diverses propositions pour une dispensation de qualité.....	79
Conclusion	82
Bibliographie.....	85
Annexes.....	92

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1. Evolution du nombre de greffes d'organes tous types confondus	8
Figure 2. Nombre de greffes effectuées par type d'organe en 2000	9
Figure 3. Evolution des transplantations rénales au CHU de Grenoble	10
Figure 4. Schéma représentant les diverses molécules du CMH exprimées sur la Cellule Présentatrice de l'Antigène	14
Figure 5. La réponse immunitaire	16
Figure 6. Sites d'action des médicaments immunosuppresseurs dans les différentes étapes de la réponse immunitaire	19
Figure 7. Structure chimique de la ciclosporine	22
Figure 8. Evolution de la concentration sanguine de ciclosporine en fonction du temps	25
Figure 9. Principales interactions observées avec la ciclosporine	28
Figure 10. Principaux effets indésirables de la ciclosporine	31
Figure 11. Algorithme de validation d'ordonnance par T. Romanet	50
Figure 12. Les modalités de questionnement dans l'enquête sociologique	57

Introduction

Le présent travail s'inscrit dans une recherche aussi bien bibliographique que de terrain. Ce projet a ainsi vu le jour afin de dresser un état des lieux de la dispensation de ciclosporine par les officinaux. Cette molécule, sortie du monopole hospitalier, est aujourd'hui disponible en ville. Elle représente le symbole même du médicament nécessitant un suivi thérapeutique car il s'agit :

- 1) d'un médicament à marge thérapeutique étroite ;
- 2) d'un produit nécessitant une adaptation individuelle des posologies ;
- 3) d'un traitement au long cours ;
- 4) d'un produit nécessitant une observance absolue ;
- 5) d'un produit pouvant interagir avec d'autres médicaments.

Compte tenu de la technicité de la molécule, nous nous sommes interrogés afin de savoir comment le pharmacien de ville procède lors de la dispensation de ce traitement mais également quelles sont ses attentes.

Pour cela, une enquête a été réalisée auprès d'un certain nombre de pharmaciens concernés par cet immunosuppresseur. Elle a pour objectif de décrire la pratique de dispensation de la ciclosporine, recenser les besoins vis à vis de cette pratique et d'évaluer la pertinence d'une collaboration formelle entre officine et service hospitalier référent.

Dans un premier temps nous dresserons un état des lieux de la situation actuelle. Dans un second temps nous présenterons notre enquête. Dans une dernière partie, nous discuterons les résultats obtenus et élaborerons des propositions permettant d'optimiser la situation actuelle de dispensation.

PARTIE 1 Etat des lieux

Cette première partie traitera en premier lieu la greffe d'organes, son évolution au cours de l'année 2000, ses complications ainsi que les mécanismes immunologiques impliqués dans les divers rejets. En second lieu, nous présenterons les divers traitements immunosuppresseurs actuellement disponibles. Enfin, le rôle du pharmacien d'officine dans la dispensation de ciclosporine fera l'objet d'un ultime paragraphe.

1 La transplantation d'organes

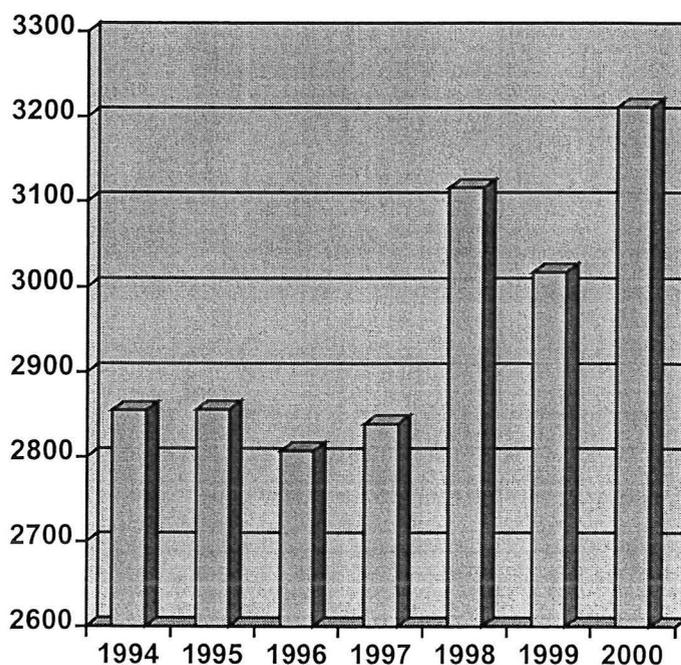
La transplantation d'organes solides fait partie de l'arsenal thérapeutique permettant de suppléer à l'insuffisance fonctionnelle chronique de nombreux organes comme le rein mais également en cas d'insuffisance cardiaque, de diverses atteintes du foie et des voies biliaires. La transplantation d'organes fait habituellement appel à des greffons « cadavériques », c'est à dire issus de patients en état de mort cérébrale.

Cette technique a été rendue possible par la compréhension progressive des phénomènes de rejet aigu et le développement de traitements immunosuppresseurs susceptibles de les prévenir ou de les traiter. Malgré cet arsenal thérapeutique, de nombreux problèmes subsistent : d'une part le manque d'organes à greffer et baisse de la qualité des organes prélevés, d'autre part l'absence d'amélioration notable à long terme en raison du rejet chronique et des complications (cardiovasculaires ou carcinologiques) d'autre part. Seule une immunosuppression ciblée ou l'induction d'une tolérance immunologique permettrait d'éviter ces complications chroniques, qui sont la première cause de perte du greffon à long terme. (1)

1.1 Quelques chiffres

En 2000, on assiste à une augmentation du nombre de greffes sur toute la France plus soutenue depuis 1994 (2). Le graphique suivant illustre cette évolution.

Figure 1. Evolution du nombre de greffes d'organes tous types confondus (2)



En 2000, se sont plus de : (3)

- 328 greffes cardiaques
- 25 greffes cardio-pulmonaires
- 70 greffes pulmonaires
- 806 greffes hépatiques
- 1934 greffes rénales
- 54 greffes pancréatiques

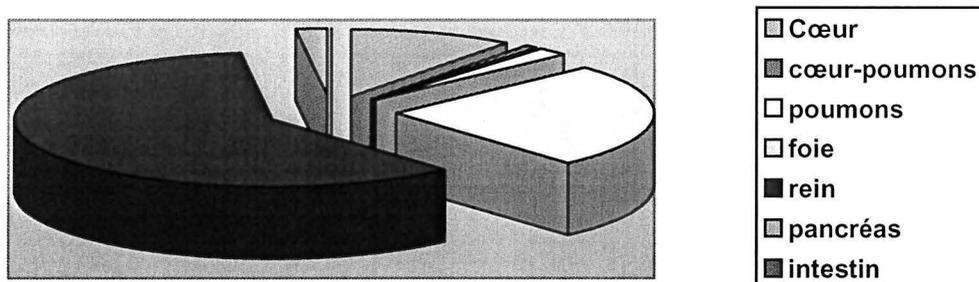
qui ont été réalisées soit un total de 3211 organes greffés en 2000 dans le cadre de 3019 greffes d'organes isolés et de 96 doubles greffes.

Cependant le nombre de greffes reste contingenté. On assiste à une pénurie d'organes à greffer qui est une dure réalité pour les malades en attente de greffe, inscrits depuis un certain temps sur liste d'attente. Il existe un réel déséquilibre entre l'offre et la demande. Cette pénurie n'est pas sans conséquence pour la société. La greffe de rein, avec tout le confort qui en découle, est beaucoup moins coûteuse que la dialyse compte tenu du matériel et des produits utilisés (dialyseur, dialysat et anticoagulant). En effet, en 1992, le coût annuel moyen par dialysé était de 350 000 F/an. (4)

Il s'agit également de la greffe actuellement la plus pratiquée en France.

Le graphique suivant illustre la répartition des greffes d'organes.

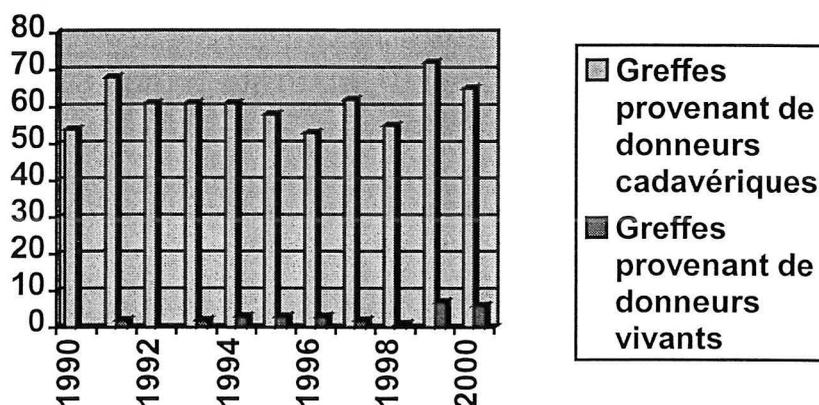
Figure 2. Nombre de greffes effectuées par type d'organe en 2000 (2)



Le service de néphrologie du CHU de Grenoble a enregistré 71 greffes de reins pour l'année 2000, dont 6 organes provenaient de donneurs vivants. En effet, la pénurie de greffon a conduit les équipes à développer des techniques alternatives : foies partagés, donneur vivant pour le rein et plus récemment pour le foie et pour le poumon, réduction des indications de transplantation grâce à une meilleure utilisation des médicaments et de certaines techniques opératoires. (2)

Le graphique suivant illustre l'évolution du nombre de greffes au cours des dix dernières années au CHU de Grenoble.

Figure 3. Evolution des transplantations rénales au CHU de Grenoble (2)



1.2 Les complications post-greffes

Quatre problèmes rencontrés vont être communs aux transplantations rénales, hépatiques, cardiaques et pulmonaires. On peut observer principalement, en lien avec le traitement immunosuppresseur, le rejet du greffon, les complications infectieuses, l'augmentation de l'incidence des cancers ainsi que l'insuffisance rénale. (5)

1.2.1. Le rejet de greffe

Il s'agit de la principale cause d'échec lors d'une transplantation d'organe.

On note trois types de rejet (6) :

- Le rejet hyper-aigu allogénique. Il est exceptionnel et lié à la présence d'anticorps chez le receveur au moment de la greffe. Il conduit presque instantanément à la nécrose du greffon. Il n'existe pas de thérapeutique, à l'exception de la prévention. On doit s'assurer de la compatibilité des groupes sanguins entre le donneur et le receveur ainsi que l'absence d'anticorps anti-HLA dirigés contre les antigènes du greffon.
- Le rejet aigu. Il comprend trois étapes dont une phase de reconnaissance de l'organe comme étranger, une phase de différenciation et de prolifération lymphocytaire, une phase d'infiltration et de destruction du greffon. Il peut survenir dans les premières semaines voire des années après l'intervention.
- Le rejet chronique. Il s'agit de la première cause d'échec de la transplantation au long cours et son origine reste inconnue. Il survient au-delà des six premiers mois et reste peu sensible aux traitements.

1.2.2. Les autres complications

Elles sont liées à l'état d'immunosuppression nécessaire pour éviter le rejet de la greffe ainsi qu'aux effets indésirables du traitement.

A- Complications infectieuses

Elles s'observent souvent mais non exclusivement en post-opératoire ou dans les mois qui suivent l'intervention. Pendant cette période le risque majeur de rejet impose une forte immunosuppression. Le sujet présente donc un risque important de développer des infections bactériennes, fongiques, surtout à *Candida* mais plus rarement *Aspergillus*, ainsi que virales, à Cytomégalovirus notamment.

B- Augmentation du risque de cancer

La fréquence des cancers va augmenter avec le temps et concerne aussi bien des cancers cutanés, urogénitaux que des syndromes lymphoprolifératifs. Ils sont liés à l'immunosuppression.

Une étude hollandaise chez des transplantés hépatiques confirme que le risque de cancer de novo est significativement augmenté, en particulier en ce qui concerne le cancer cutané (risque relatif de 70), mais également le cancer du colon et le cancer rénal. La majorité des cancers ont été détectés lors du suivi annuel : cette donnée confirme la nécessité absolue d'un suivi régulier, de façon à détecter précocement les cancers dans cette population à risque. (7)

C- Insuffisance rénale

Elle est étroitement liée à la toxicité rénale des médicaments. L'insuffisance rénale post-opératoire s'accompagne d'une mortalité importante.

Nous avons vu précédemment que le rejet post-greffe est une des complications majeures de la transplantation rénale. Le paragraphe suivant tente d'expliquer ces phénomènes de

rejet et par conséquent fait ressortir les sites d'action des médicaments immunosuppresseurs qui seront décrits par la suite.

1.3 Les mécanismes immunologiques de rejet

Une réaction immunitaire se développe dès lors qu'un organisme porte en lui et reconnaît des éléments qui lui sont étrangers, les antigènes.

Dans le cas d'une greffe d'organe provenant d'un donneur génétiquement différent (allogreffe), les antigènes du greffon déclenchent une réponse immunitaire qui conduit normalement à son rejet. Cette incompatibilité entre les tissus du donneur et du receveur tient à la disparité de glycoprotéines situées à la surface des cellules. Ces molécules dites **HLA** (Human Leukocyte Antigènes), définissent ce qu'on appelle le « soi ». Elles signalent à l'hôte le caractère étranger du greffon. Elles sont codées par un ensemble de gènes formant le **Complexe Majeur d'Histocompatibilité** (CMH) ou **système HLA**. Les gènes du CMH codent pour :

- Les molécules de classe I dont la présence est ubiquitaire (présentes à des degrés divers sur toutes les cellules d'un même organisme).
- Les molécules de classe II, exprimées de façon prédominante sur les lymphocytes B et les Cellules Présentatrices de l'Antigène ou CPA (macrophages, lymphocytes T activés et certaines cellules spécifiques d'organes). (8)

Le schéma suivant illustre une Cellule Présentatrice de l'Antigène avec les diverses molécules du CMH.

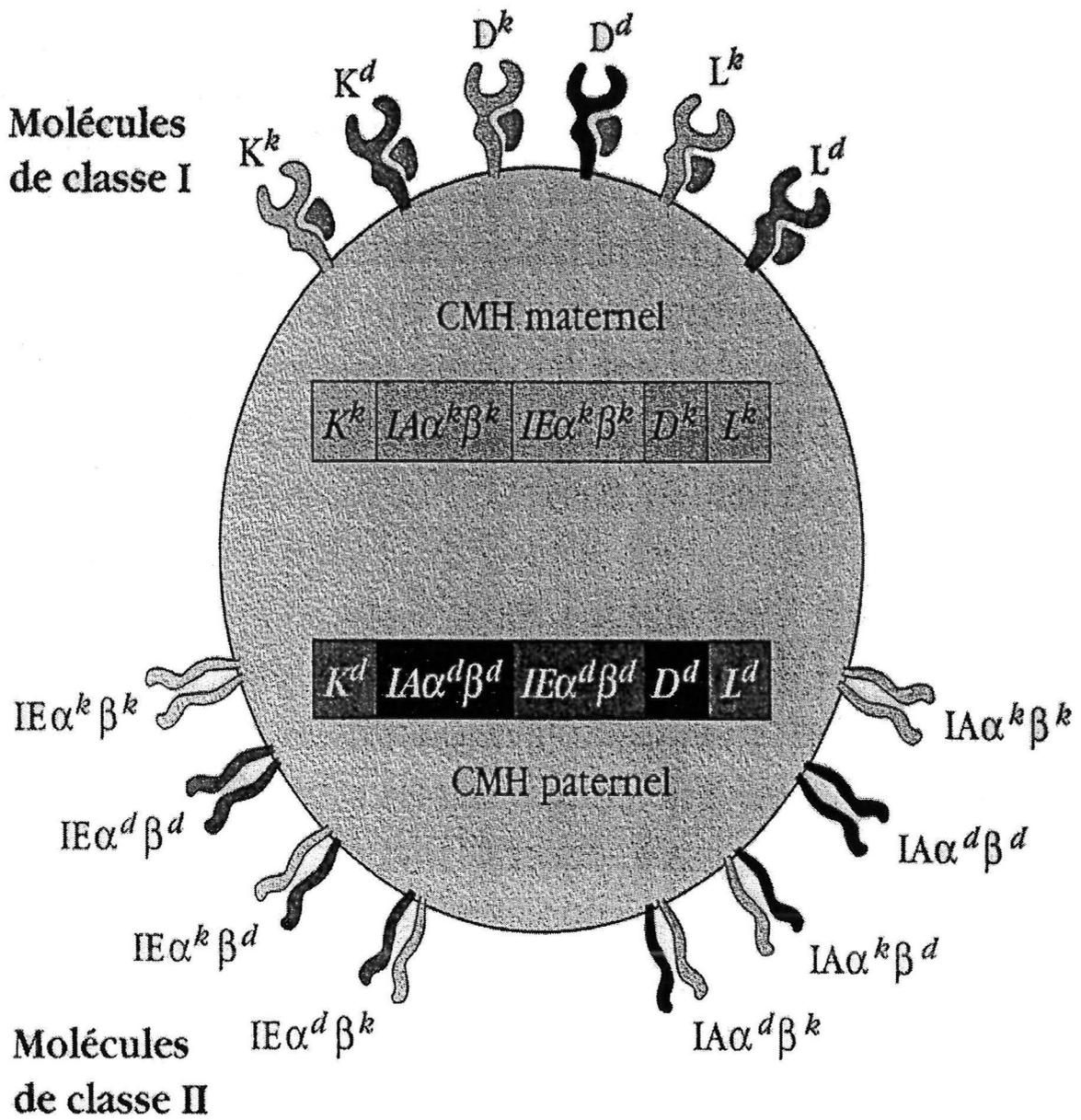


Figure 4 Schéma représentant les diverses molécules du CMH exprimées sur les Cellules Présentatrices de l'Antigène. (9)

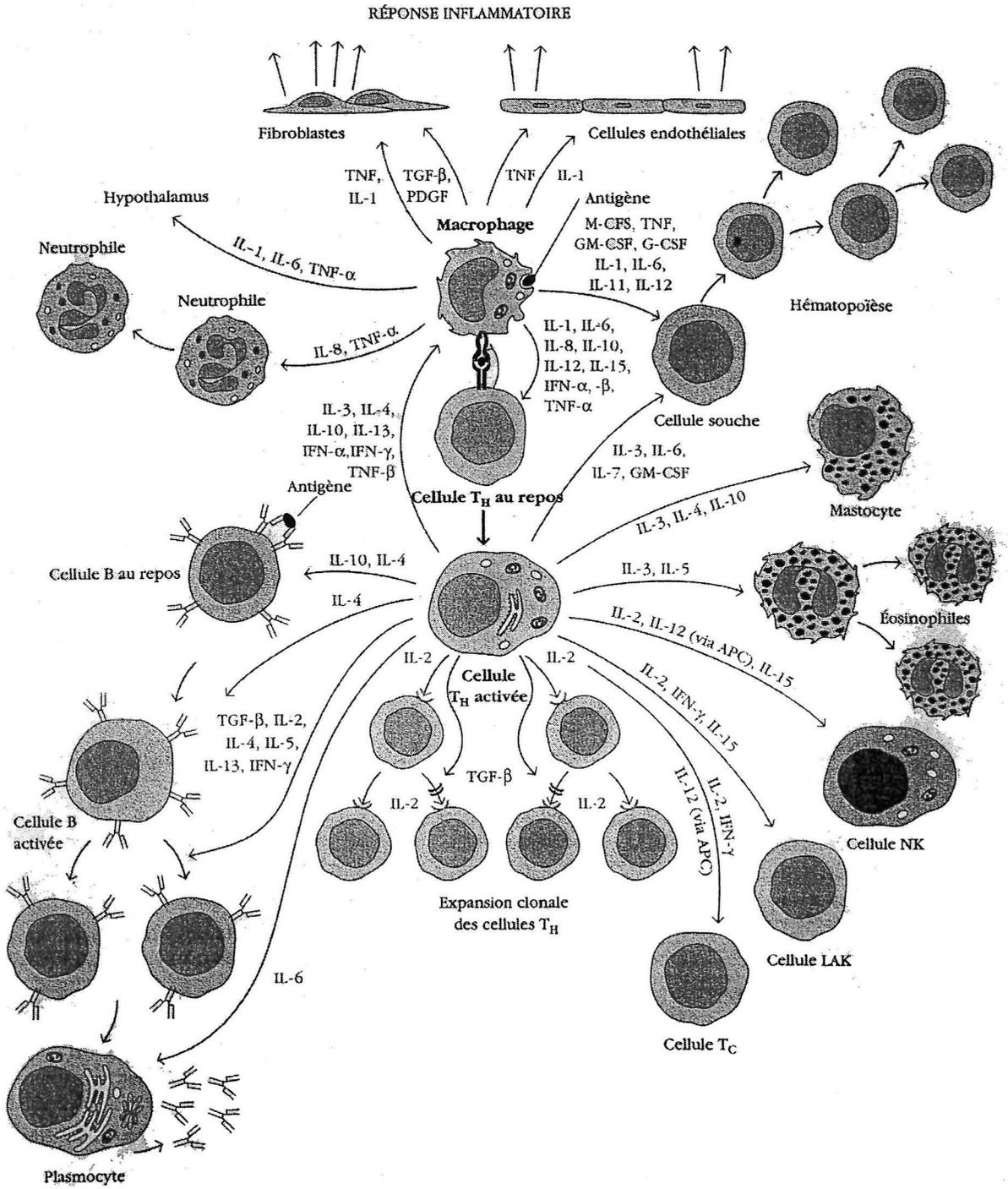
Notre système immunitaire a pour rôle principal de protéger l'individu contre toute substance étrangère. Cette réponse, néfaste lors d'une transplantation doit être inhibée. Les mécanismes immunitaires peuvent se schématiser en différentes phases. Les macrophages du transplanté phagocytent les antigènes HLA portés par les cellules du greffon. Ils les dégradent en de multiples peptides ou déterminants antigéniques. Ces peptides, exprimés à la surface des macrophages, sont présentés aux lymphocytes T helper, encore appelés auxiliaires, en association avec les antigènes HLA de classe II du transplanté. Cette reconnaissance spécifique conduit à l'activation des lymphocytes T et induit leur prolifération puis leur différenciation. Cette prolifération sous forme de clones conduit à un accroissement considérable du nombre de cellules capables de reconnaître l'antigène. Lors de la différenciation, deux lignées de lymphocytes se transforment en cellules dites effectrices, c'est à dire capables d'éliminer l'antigène :

- Les lymphocytes T cytotoxiques détruisent, par contact direct, les cellules porteuses de l'antigène étranger. Ils sont le support de l'activité immunitaire de **type cellulaire**.
- Les lymphocytes B produisent les anticorps dirigés contre les antigènes du greffon. Ils sont le support de l'activité immunitaire de **type humorale**.

La prolifération et la différenciation des lymphocytes sont amplifiées par les lymphocytes T helper. (10)

La figure suivante décrit les phénomènes qui interviennent dans la réponse immunitaire.

Figure 5. La réponse immunitaire (9)



La régulation de cette cascade immunitaire est sous une double dépendance :

- d'une part, une coopération active entre les cellules par des contacts directs entre elles ;
- d'autre part, la régulation par le biais d'échanges constants de signaux moléculaires non spécifiques de l'antigène, les cytokines comme les interleukines (IL) et les interférons. (8)

Les réactions immunitaires impliquées dans le rejet de greffe sont multiples. A ce jour, le rôle prédominant de l'activation des lymphocytes T helper et de la production d'interleukine 2 (IL-2) est bien établi.

L'activation des lymphocytes T helper se traduit donc par la production d'IL-2, à l'origine de leur propre prolifération, mais également d'autres cytokines. Les plus connues sont :

IL-4, IL-5, IL-6 et l'interféron γ . Elles sont responsables de la suite des réactions immunitaires.

L'activation des lymphocytes T cytotoxiques conduit également à la production, par ces cellules, d'IL-2 à l'origine de leur propre prolifération. Ils reconnaissent alors comme étrangers les antigènes de classe I portés par les cellules du greffon et les détruisent.

La réaction de rejet de greffe s'accompagne d'une réaction inflammatoire locale provoquée, entre autres, par l'afflux de cellules phagocytaires, macrophages et polynucléaires neutrophiles. Les cellules phagocytaires sont retenues sur le site inflammatoire par l'interféron γ produit par les lymphocytes T.

La sécrétion d'IL-4 et d'IL-5 par les lymphocytes T helper entraîne la prolifération et la différenciation des lymphocytes B en cellules productrices d'anticorps. (8)

Pour pallier ces phénomènes de rejet nous disposons actuellement d'une thérapeutique bien avancée dont la section suivante en dresse les principales classes et caractéristiques.

2 Les traitements immunosuppresseurs et leur suivi

Les traitements actuellement disponibles en post-greffe vont agir à différents endroits aux niveaux des réactions immunitaires. Ils vont donc avoir chacun un mécanisme spécifique d'action. Ce paragraphe vise ainsi à mettre en évidence les zones cibles de ces immunosuppresseurs.

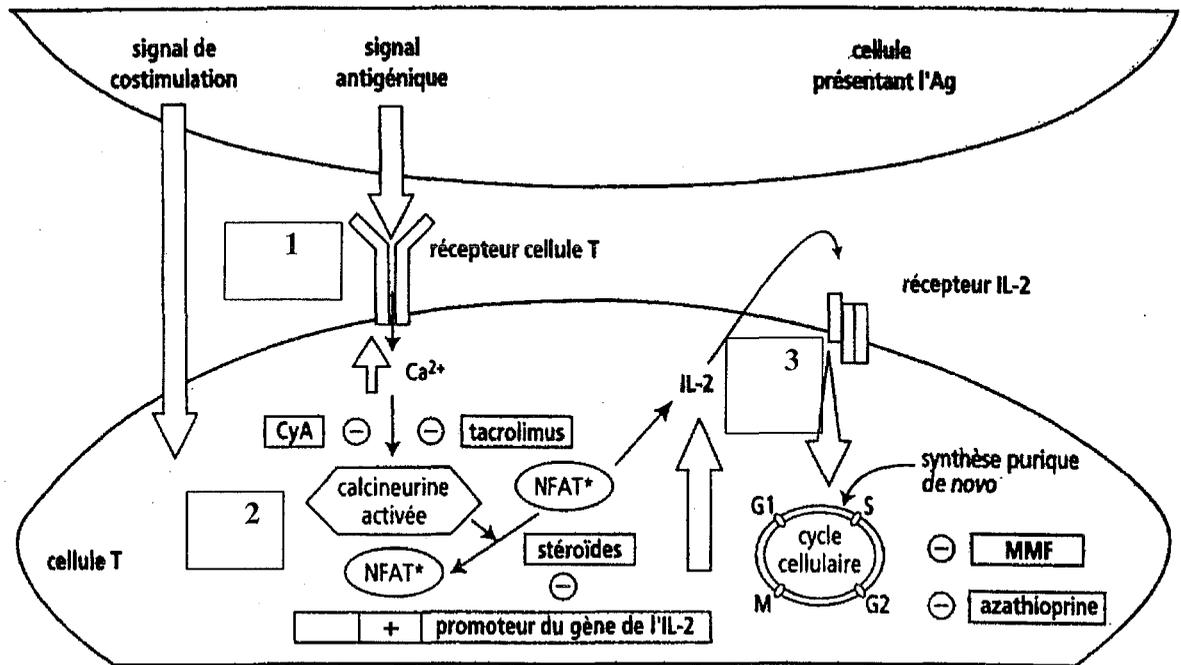
2.1 Site d'action des immunosuppresseurs

Les traitements immunosuppresseurs au long cours constituent le pilier de la thérapeutique après transplantation. (10)

On peut les replacer dans le schéma de l'activation et de la prolifération lymphocytaire :

- Le **premier signal** est celui de la reconnaissance de l'antigène et de l'activation cellulaire, en particulier par des signaux calcium-dépendants de la voie de la calcineurine. L'activation va induire la translocation nucléaire de facteurs de transcription, tel NF-AT, et l'induction de la transcription de gènes codant pour des cytokines.
- Un **deuxième signal** de co-stimulation par des molécules, comme CD28, est nécessaire.
- Le **troisième signal** correspond à la fixation des cytokines (IL2) sur leur récepteur, qui va faire entrer la cellule en cycle cellulaire et ainsi permettre la prolifération et la différenciation lymphocytaire.

On peut représenter le site d'action des médicaments immunosuppresseurs par le schéma suivant :



* facteur nucléaire des cellules T activées; CyA : ciclosporine

Figure 6. Sites d'action des médicaments immunosuppresseurs dans les différentes étapes de la réponse immunitaire (11)

2.2 Protocole d'instauration du traitement

Le schéma préférentiel du traitement immunosuppresseur associe classiquement ciclosporine, glucocorticoïde, azathioprine. Les nouveaux immunosuppresseurs (mycophénolate mofétil, tacrolimus) offrent une plus grande malléabilité dans le traitement classique des greffes. Le choix de l'immunosuppresseur se fera en fonction du greffon, de l'état physiopathologique du patient, de l'efficacité, la tolérance du traitement et des habitudes du centre de transplantation. (11)

Le traitement d'induction, qui est mis en place le premier mois après la greffe comporte des anticorps anti-lymphocytaires. On retrouve trois protocoles distincts :

- Le premier associe une quadruple thérapie : ciclosporine ou tacrolimus, azathioprine ou mycophénolate mofétil, corticoïdes, anticorps anti-lymphocytaires.
- Le second protocole est appelé traitement séquentiel et associe azathioprine ou mycophénolate mofétil, corticoïdes, anticorps anti-lymphocytaires et introduction différée de la ciclosporine afin de limiter son effet néphrotoxique. Les modalités d'administration de l'azathioprine, des corticoïdes et des anticorps anti-lymphocytaires sont identiques à celles décrites dans la quadrithérapie. Ce protocole est suivi dans le service de néphrologie du CHU de Grenoble :

Protocole d'immunosuppression lors d'une première transplantation chez des receveurs non immunisés (anticorps anti-HLA <20%) adultes :

De J0 à J5 : Perfusion en IV en 1/2h sur voie périphérique ou centrale de **Méthyl prednisolone** (SOLU MEDROL[®]).

Perfusion IV sur voie veineuse profonde en 24h **d'anticorps anti-lymphocytaires (Thymoglobuline de lapin)**.

A J0 : 1 g de **mycophénolate mofétil** per os.

A J1 ou J2 : dès la reprise du transit, 2g/j de **mycophénolate mofétil** per os en 2 prises.

A J4 : 6 mg/kg/j de ciclosporine per os en 2 prises espacées de 12h. Posologie à ajuster selon le taux résiduel.

A partir de J5 : Prednisone (CORTANCYL[®]). Arrêt lorsque la fonction surrénalienne sera redevenue normale car lors d'une corticothérapie au long cours, il existe un risque d'atrophie des glandes surrénales (cf. test au Synacthène Immédiat[®]).

- Le troisième est appelé traitement séquentiel avec introduction différée de l'azathioprine.

Le traitement d'entretien, instauré 4 à 6 semaines après la greffe, associe classiquement une trithérapie : ciclosporine, azathioprine et corticoïdes. Comme nous avons vu précédemment, le tacrolimus et le mycophénolate mofétil représente une alternative au traitement par la ciclosporine et par l'azathioprine en fonction de la nature de la greffe en question et en fonction de la tolérance au traitement. Les modalités d'administration sont identiques à celle décrites dans le protocole d'induction. (11)

Le sujet de ce présent travail s'attachant spécifiquement à la dispensation de ciclosporine, nous avons choisi volontairement de décrire uniquement cet immunosuppresseur puisqu'il s'agit du seul médicament (à l'exception de l'azathioprine et des corticoïdes) disponible en ville.

Dans un premier temps, nous aborderons sa structure chimique, ses données cliniques, sa surveillance, ses interactions, ses effets indésirables. Enfin, nous terminerons en abordant ses propriétés pharmacologiques ainsi que son plan de prise.

2.3 La ciclosporine

Il s'agit d'un inhibiteur de la synthèse des cytokines (signal 1), appartenant à la classe des anticalcineurines.

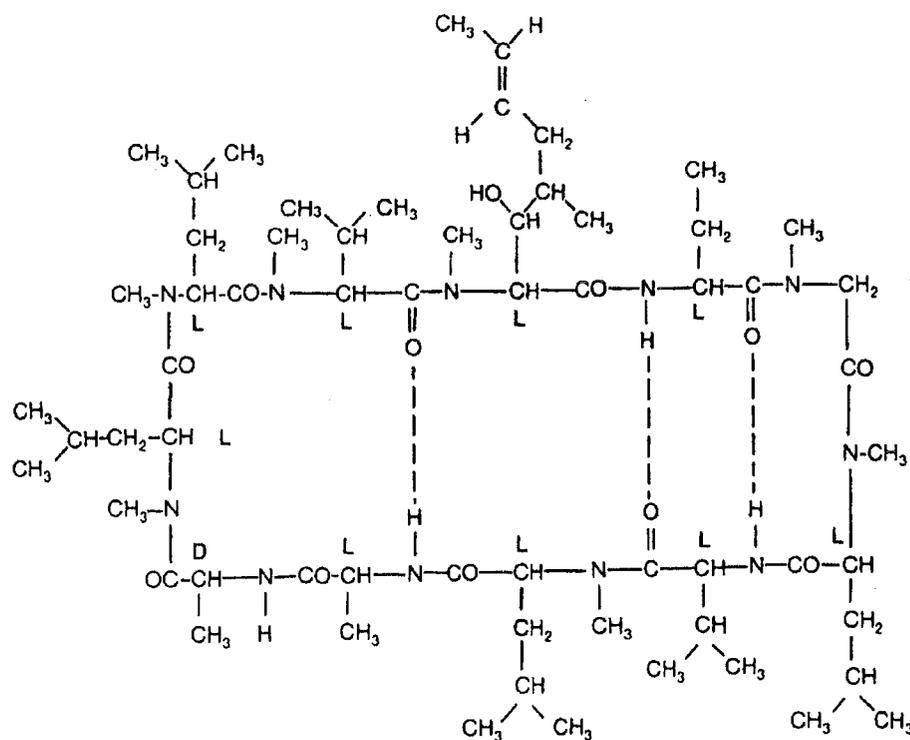


Figure 7. Formule chimique de la ciclosporine. (12)

Isolée à partir de *Tolypocladium inflatum* gams, dont Borel mit en évidence les propriétés immunosuppressives en 1972, elle est utilisée depuis 1978 en transplantation. Elle est devenue au cours du temps, l'immunosuppresseur de référence, malgré ses effets indésirables. (13)

2.3.1. Données cliniques

A- Indications

La ciclosporine est indiquée **principalement** dans : (14)

- la prévention des épisodes de rejet aigu, associée aux autres traitements immunosuppresseurs ;
- le traitement du rejet, chez des patients initialement traités par d'autres protocoles immunosuppresseurs ;
- les maladies auto-immunes.

B- Posologie

La dose initiale per os, comprise entre 5 et 10mg/Kg/j, est adaptée secondairement aux taux plasmatiques (T_0). Ces taux consistent en un taux résiduel de ciclosporine au niveau sanguin après métabolisation, nous développerons ces éléments dans la partie suivante. Même si des discussions existent sur l'utilité d'un dosage au « pic plasmatique », c'est à dire au moment où la concentration de cette molécule est maximale dans le sang, c'est le taux résiduel (T_0) qui est utilisé en pratique. Généralement, l'équilibre est atteint lorsqu'on obtient un T_0 compris entre 150 et 250ng/ml à la phase initiale et entre 100 et 150ng/ml à long terme. (15)

2.3.2. Surveillance du traitement

Le suivi thérapeutique en transplantation est indispensable compte tenu du risque encouru par le patient.

La fréquence de cette surveillance dépend de la phase clinique dans laquelle se trouve le patient. Ainsi les contrôles seront plus fréquents, c'est à dire toutes les semaines, en période post-transplantation, en période particulièrement critique ou encore en cas de modification de certains paramètres (dose et posologie journalières de ciclosporine, changement de formulation de ciclosporine, instauration d'une co-prescription, modification importante des habitudes alimentaires...). En cas de modification de la posologie il est important de faire un T_0 , dosage de ciclosporinémie, 7 jours plus tard afin d'observer le bon fonctionnement de cette adaptation posologique. Lorsque l'équilibre sera atteint, le patient devra se rendre à un laboratoire d'analyse médicale une fois par mois. Cet équilibre est approximativement atteint au voisinage de 5 demi-vies.

J0 \Rightarrow J7 \Rightarrow J30 \Rightarrow J60 \Rightarrow J x mois



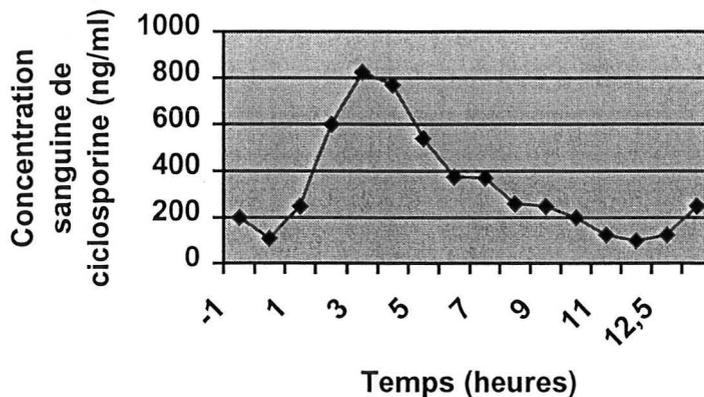
 Dosage 12 h après dernière prise

La concentration de ciclosporine dépend de nombreux paramètres. Aussi, une certaine standardisation s'est avérée nécessaire et le mode de surveillance aujourd'hui préconisé est : « Le dosage au minimum de la concentration résiduelle de ciclosporine, sur sang total, appelé T_0 , avec une méthode spécifique du produit inchangé », (le prélèvement sanguin s'effectuant 12 h après la dernière prise de ciclosporine, c'est à dire juste avant l'administration d'une nouvelle dose). (13)

En conséquence, la conduite d'un traitement par ciclosporine ne se base pas sur la dose administrée au patient mais sur les concentrations sanguines en ciclosporine. D'un patient à un autre, la posologie peut ainsi varier fortement. Ce suivi est indispensable car la ciclosporine est un médicament à marge thérapeutique, et, des T_0 supérieurs à la normale peuvent entraîner un risque important de toxicité. Ainsi le premier mois et dans le cas de transplantation rénale, les T_0 doivent être compris entre 150 et 200 ng/ml, puis ensuite entre 80 et 150 ng/ml les mois suivants. Cette fourchette varie en fonction du type de greffe, de la période de prescription mais également de l'association avec d'autres médicaments comme des inhibiteurs enzymatiques. En effet, ce type de médicament provoque une augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine.

Depuis quelques années, de nouvelles approches du suivi thérapeutique des taux de ciclosporine sont envisagées. Elles permettent de mieux appréhender l'exposition du patient à la ciclosporine. Cela consiste à doser l'Aire Sous la Courbe (=ASC) représentée par le graphique suivant. (16)

Figure 8. Evolution de la concentration sanguine de ciclosporine en fonction du temps



Les principaux paramètres décrivant la pharmacocinétique de la ciclosporine sont :

- la concentration maximale ou le pic de concentration (C_{max}) ;
- le temps nécessaire pour obtenir ce pic (T_{max}) ;
- la concentration minimale ou « résiduelle » (C_{min}) ;
- l'aire sous la courbe (ASC);
- la demi-vie d'élimination qui est de 10 à 15 heures.

L'aire sous la courbe est une cinétique de la ciclosporine plasmatique, établie entre 0-2h après la prise de ciclosporine, et qui doit être inférieure à 1500ng/ml. De plus, au lieu de se baser sur la seule C_{min} , les nouvelles approches du suivi thérapeutique utilisent soit la concentration observée à un temps de prélèvement différent ($T_2, T_3, T_4...$) après la prise du produit, soit une combinaison des concentrations obtenues à différents temps de prélèvements. Pour mesurer les taux de ciclosporine, il existe à l'heure actuelle quatre méthodes immunologiques, donnant des résultats équivalents ou, pour certaines, légèrement supérieurs à la Chromatographie Liquide à Haute Performance (=CLHP). Afin d'assurer la comparabilité des résultats des différents centres, il paraît indispensable que chaque centre doseur soit affilié à un contrôle de qualité.

Enfin, il est important de souligner que la concentration de ciclosporine n'est qu'un des nombreux éléments permettant aux cliniciens d'apprécier l'état clinique du patient. En effet, ces dosages seront réalisés au moins une fois par mois, de même que le contrôle de la tension, ionogramme, dont le dosage de la créatininémie et la clairance à la créatinine, ainsi que le dosage de la protéinurie, des enzymes hépatiques et de la bilirubine.

2.3.3. Interactions

A- Médicamenteuses

La ciclosporine est, comme on l'a vu précédemment, un médicament à marge thérapeutique étroite. Sa concentration plasmatique est susceptible de fluctuer et de ce fait de sortir de la zone d'efficacité thérapeutique pour avoisiner la zone de toxicité ou celle d'inefficacité thérapeutique. Ces modifications des T_0 sont en partie causées par divers médicaments appelés inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques. Ces derniers agissent au niveau de divers cytochromes hépatiques et certains pourront avoir comme cible les mêmes cytochromes qui métabolisent la ciclosporine (P450-3A4). Ainsi, ils entraîneront une modification des taux plasmatiques de la ciclosporine.

Les tableaux suivants reprennent les principales interactions médicamenteuses.

Figure 9. Principales interactions observées avec la ciclosporine (14)(17)

Interactions pharmacocinétiques liées au métabolisme**Augmentation de la ciclosporinémie**

Antibiotiques : Macrolides, céphalosporine

Antifongiques : imidazolés

Inhibiteurs calciques : nicardipine, diltiazem

Corticoïdes

Contraceptifs oraux

Diminution de la ciclosporinémie

Antibiotiques : triméthoprim IV

Antituberculeux : rifampicine

Anticonvulsivants : phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne

Interaction pharmacodynamique**Néphrotoxicité additive**

Antifongique : amphotéricine B

Antibiotique : aminoside, triméthoprim per os

Anti-H2 : ranitidine

Immunosuppression additive

Immunoglobulines anti-lymphocytaires

N.B : Pour plus de précisions concernant une interaction particulière se reporter à l'annexe 1.

B- Alimentaires

◆ Prendre un verre de pamplemousse frais le matin est un geste anodin pour la plus part d'entre nous. Cependant, ce que peu de gens savent, c'est que ce même verre de jus de fruit peut interagir avec divers médicaments que l'on prend.

En effet, le pamplemousse altère le fonctionnement enzymatique des cytochromes hépatiques comme le cytochrome P3A4 et P1A2. Ces enzymes ont pour rôle de diminuer le taux de certains médicaments qui exercent une activité systémique. Il en résulte une augmentation des taux plasmatiques avec possibilité de surdosage se manifestant par une possible toxicité de la ciclosporine. Le pamplemousse est donc un **inhibiteur enzymatique**. (18)

Beaucoup d'autres médicaments peuvent interagir avec le pamplemousse comme par exemple : la lovastatine, la simvastatine, la caféine, la midazolam...

En revanche, le pamplemousse n'est pas le seul produit naturel entraînant des modifications du taux plasmatique. On trouve également le millepertuis.

◆ Le millepertuis

Les plantes sont des produits médicamenteux comme les autres, avec leurs avantages et leurs inconvénients. L'utilisation de millepertuis est une alternative naturelle aux antidépresseurs tricycliques. Ce produit contient de la naphthodianthrone (hypericine et pseudohypericine), du phloroglucinol (hyperforine) et des dérivés flavonoïdes (catéchine, quercétine et kaempférol). Un traitement chronique par ce produit peut interférer le

cytochrome CYP3A4 et la P-glycoprotéine. Il est établi que l'induction du CYP3A4 intestinal et/ou de la P-glycoprotéine diminue la biodisponibilité de la ciclosporine, tandis que l'induction du CYP3A4 et de la P-glycoprotéine hépatiques augmente la clairance de la ciclosporine. Ces deux mécanismes pourraient donc expliquer la baisse des taux résiduels observée chez les consommateurs de millepertuis. (19)

Le millepertuis peut donc entraîner un rejet de greffe par diminution de la concentration sanguine en ciclosporine. Ceci a été mis en évidence chez des greffés cardiaques qui prenaient un traitement par ciclosporine (NEORAL[®] ou SANDIMMUM[®]) pour éviter un rejet de la greffe. La prise d'un extrait de millepertuis a entraîné une chute de la concentration sanguine de ciclosporine et l'apparition de signes de rejet aigu des greffes. L'arrêt de millepertuis a permis un retour à la normale. (20)

Il est donc important d'éviter la prise de millepertuis avec tous les médicaments éliminés grâce à l'action de ces enzymes, et notamment la ciclosporine, les médicaments anticoagulants par voie orale, les antiprotéases utilisés dans le traitement du SIDA, les pilules contraceptives et les antiépileptiques.

Le millepertuis est donc un **inducteur enzymatique** qui agit au niveau des cytochromes hépatiques et intestinaux.

2.3.4. Principaux effets indésirables

Une étude internationale de surveillance à long terme de la ciclosporine chez des patients transplantés rénaux a été mise en place en 1982. Cette étude a été effectuée dans 56 centres hospitaliers appartenant à 17 pays, France incluse, et a duré 7 ans. Sur la base de 4 584 observations, les principaux effets indésirables signalés, regroupés dans le tableau suivant, sont par ordre de fréquence décroissante. (21)

Figure 10. Principaux effets indésirables de la ciclosporine

Type d'effets indésirables	% signalé d'effets indésirables
Dysfonction rénale (gravité variable)	57%
HTA	
Hypertrichose	53%
Dysfonction hépatique	36%
Infections	27%
Tremblements	25%
Hyperplasie gingivale	23%
	22%

Nous reprenons chacun de ses effets de façon plus détaillée.

◆ Fonction rénale

Depuis quelques années, le suivi amélioré des patients et l'adaptation de règles posologiques plus strictes et mieux codifiées ont permis de diminuer le risque de survenue d'insuffisance rénale.

Cette insuffisance rénale peut être de deux types : (22)

- aigüe, réversible, dose-dépendante (le plus souvent, à l'ajustement des doses), rarement majeure, généralement en phase post-transplantation (1 à 6 mois) ;
- chronique, beaucoup moins fréquente, objectivé par la biopsie rénale (fibrose).

La première (dysfonction rénale réversible) semble liée essentiellement à une modification fonctionnelle hémodynamique intrarénale, caractérisée par une vasoconstriction à

prédominance pré-glomérulaire, avec augmentation de la résistance artériolaire et une diminution du débit sanguin local. L'atteinte fonctionnelle tubulaire est limitée : réduction de l'excrétion de potassium et de l'acide urique.

La seconde (néphrotoxicité chronique) n'est observée que chez un pourcentage réduit de patients (5 à 15 % en transplantation). L'attention portée aux posologies, notamment initiales, de la ciclosporine en réduit actuellement le risque, sans pouvoir complètement l'exclure à long terme. Ce syndrome est caractérisé par des atteintes histologiques, non spécifiques du produit, essentiellement :

- tubulopathie avec vacuolisation, microcalcifications et autres types d'inclusions cellulaires, voire, à l'extrême, atrophie tubulaire ;
- fibroses interstitielles en bandes traversant le cortex rénal (diagnostic différentiel difficile avec le phénomène de rejet chronique en cas de transplantation rénale) ;
- artériolopathie (épaississement d'abord muqueux, puis scléreux, de l'intima, avec obstruction progressive de la lumière des vaisseaux touchés).

◆ Hypertension artérielle

La survenue d'hypertension artérielle (HTA) représente le second type d'effets indésirables de la ciclosporine par ordre de fréquence. Elle apparaît généralement dans les premières semaines du traitement, et elle est relativement peu dose dépendante.

L'étiologie encore discutée est probablement multifactorielle : (23)

- action directe, vasoconstrictive artérielle, de la ciclosporine ;
- hypervolémie chez les transplantés cardiaques ;
- augmentation de la concentration en calcium ionisé dans les myocytes de la paroi artérielle.

Il n'existe pas de stricte corrélation entre la dysfonction rénale sous ciclosporine et l'hypertension artérielle iatrogène, bien que ces deux effets indésirables puissent reposer partiellement sur un mécanisme commun (élévation de la résistance vasculaire artérielle).

La responsabilité des traitements associés, et notamment des corticostéroïdes, est presque certaine dans plusieurs groupes de patients : à l'appui de cette remarque, les essais de « sevrage » en corticostéroïdes chez les transplantés peuvent sensiblement réduire la fréquence de l'hypertension malgré le maintien des doses de ciclosporine prescrites.

Cette hypertension, rarement majeure, répond le plus souvent au traitement antihypertenseur classique. Le choix du médicament correcteur varie selon les équipes : certaines dihydropyridines, sans interaction connue avec la ciclosporine, peuvent être conseillées. Dans le cas d'un patient coronarien, on choisira préférentiellement un bêta-bloquant en prophylaxie de crise angineuse. Dans le cas d'un diabétique on évitera justement ce bêta-bloquant pour une raison bien connue : les bêta-bloquants masquent les signes d'hypoglycémies. On utilisera donc un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou bien un antagoniste de récepteur à l'angiotensine II (ARA II). Les IEC sont connus pour leur rôle néphroprotecteur. En effet, ils sont antiprotéinuriques et ralentissent la dégradation de la fonction rénale.

En résumé, on peut utiliser n'importe quel anti-hypertenseur à l'exception des diurétiques hyperkaliémisants. En effet, dans l'insuffisance rénale on observe justement une rétention de potassium, par diminution de la filtration glomérulaire, il faut donc veiller à ne pas modifier ce déséquilibre ionique.

◆ Troubles neurologiques

Ils sont généralement mineurs (paresthésies, tremblements des extrémités) mais assez fréquemment observés (23%), que ce soit en transplantation ou chez les patients traités pour maladies auto-immunes. (21) (24)

On observe également mais beaucoup moins fréquemment, des troubles neurologiques centraux, essentiellement des crises convulsives et plus rarement des encéphalopathies avec syndrome confusionnel.

Le risque de convulsion semble être dose dépendant et lié à des concentrations sanguines excessives. D'autre part, on sait que le passage du produit à travers la barrière hémato-méningée est normalement très réduit.

L'hypomagnésie est rendue responsable par certains auteurs de l'abaissement du seuil épileptogène chez des patients traités par de la ciclosporine.

◆ Atteintes hépatiques

On peut observer :

- une élévation souvent modérée de la bilirubine plasmatique, dose dépendante, et des sels biliaires ;
- une augmentation inconstante, non strictement corrélée à la précédente, des transaminases (TGO, TGP) et de la gamma-glutamyltransférase des patients transplantés, souvent en rapport avec une ciclosporinémie élevée.

Les biopsies hépatiques ne permettent pas de rattacher à la ciclosporine les lésions hépatocytaires occasionnellement observées.

◆ Hyperlipidémie

Il est couramment admis que la ciclosporine augmente les concentrations de cholestérol total, de triglycérides, de LDL et de VLDL chez l'homme. Cette augmentation pourrait favoriser les maladies cardio- et cérébro-vasculaires. Par ailleurs il a été démontré que la ciclosporine induisait une augmentation de production des radicaux libres oxygénés, pouvant entraîner l'oxydation des lipoprotéines, aggravant ainsi le risque vasculaire.

On remarque une diminution significative de l'activité 7-alpha-hydroxylase hépatique chez les patients sous ciclosporine. En revanche, l'activité HMG-CoA n'est pas modifiée.

Cette diminution de l'activité de la 7-alpha-hydroxylase, suggère que l'origine pourrait être une diminution de l'interconversion du cholestérol en acides biliaires. La normalité de l'activité HMG-CoA confirme que l'utilisation d'inhibiteurs pharmacologiques de cet enzyme peut avoir un effet bénéfique chez les patients recevant de la ciclosporine au long cours. (25)

◆ Hypertrichose

L'augmentation de la pilosité peut être particulièrement marquée au niveau de la face. Chez la femme, l'épilation au rasoir, qui risquerait de renforcer la pilosité est à proscrire.

◆ Hypertrophie gingivale

L'hypertrophie gingivale est favorisée par une mauvaise hygiène bucco-dentaire qu'il conviendra de prévenir.

◆ Hyperuricémie

La réduction de l'excrétion de l'acide urique, lors d'un dysfonctionnement rénal, entraîne une hyperuricémie.

◆ Hyperkaliémie

L'hyperkaliémie est potentiellement létale, d'autant plus si elle est associée à des facteurs de risque physiopathologique (trouble du rythme) ou thérapeutique (antiarythmiques de type digoxine).

De plus cette hyperkaliémie est à surveiller en particulier chez l'insuffisant rénale où l'on observe physiologiquement une rétention du potassium par défaut de filtration glomérulaire.

En conclusion, il est nécessaire de rappeler que la toxicité de la ciclosporine est dose dépendante. Il est donc important de veiller à ce que le dosage de ciclosporine soit toujours compris dans la fourchette thérapeutique et ce, en opérant des dosages réguliers de ciclosporinémie. (voir 2.3.2)

2.3.5. Propriétés pharmacologiques

A- Propriétés pharmacodynamiques

La ciclosporine est un polypeptide immunosuppresseur puissant qui agit sur les voies précoces d'activation des lymphocytes T, principalement en inhibant la synthèse d'IL-2 par les cellules T auxiliaires ou helper. (1)(13)

L'IL-2 est produite très tôt lors de l'activation des cellules T. Elle exerce une régulation positive sur l'expression des récepteurs membranaires d'IL-2. Elle stimule la sécrétion d'autres cytokines et facilite l'expansion clonale des cellules T exprimant les marqueurs CD4 et CD8 (lymphocytes cytotoxiques), enfin elle stimule également les lymphocytes B et les monocytes.

Les mécanismes cellulaires impliqués dans l'effet inhibiteur de la ciclosporine sur la synthèse d'IL-2 ne sont pas encore totalement élucidés.

Des expérimentations réalisées *in vitro* montrent que la ciclosporine se lie à un récepteur intracytoplasmique, la cyclophiline. (26) (27)

Cette enzyme, de la famille des immunophilines, récepteurs cytosoliques des immunosuppresseurs, possède une activité de type peptidyl-propyl-cis-trans-isomérase et intervient dans la configuration spatiale des protéines. (28)

La fixation de la ciclosporine a pour effet d'inhiber l'activité enzymatique de la cyclophiline. Néanmoins, des études réalisées avec des analogues de la ciclosporine, se liant également à la cyclophiline mais dépourvus d'effets immunosuppresseurs, montrent que, si elle est nécessaire, l'inhibition de l'activité enzymatique de la cyclophiline n'est pas suffisante pour expliquer le mécanisme d'action de la ciclosporine. (26)

En fait, des travaux récents, réalisés *in vitro*, montrent qu'une fois formé, le complexe ciclosporine/cyclophiline se lie à la calcineurine, phosphatase calcium et calmoduline-dépendante et inhibe son activité enzymatique. De ce fait, l'activation et la translocation nucléaire de facteurs de transcription tels que NFATc (Facteur Nucléaire d'Activation des cellules T), normalement induites par déphosphorylation par la calcineurine, ne peuvent être assurées, avec pour conséquence une inhibition de la transcription de gènes codant pour l'IL-2 et d'autres cytokines. (26) (29)

Les effets inhibiteurs de la ciclosporine sur la production d'IL-2 et d'autres cytokines (TNF α , IFN γ , IL-1, IL-6...) pourraient également être impliqués dans ses effets bénéfiques sur certaines pathologies auto-immunes telles que le syndrome néphrotique, le psoriasis ou la polyarthrite rhumatoïde.

En résumé, la ciclosporine est un puissant immunosuppresseur qui agit de façon sélective sur l'activation des cellules T auxiliaires productrices de cytokines. En particulier, elle inhibe de façon très significative la production d'interleukine 2. En inhibant cette synthèse d'IL-2, la ciclosporine agit donc sur la prolifération et la différenciation lymphocytaire.

L'effet de la ciclosporine a été démontré sur de nombreux modèles animaux de greffes d'organes ainsi que sur des modèles de maladies auto-immunes. L'inhibition de la calcineurine par le complexe ciclosporine/cyclophiline représente le principal mécanisme d'action de la ciclosporine connu à ce jour.

B- Propriétés pharmacocinétiques

Plusieurs facteurs expliquent la grande variabilité inter et intra-individuelle. En effet, la ciclosporine, molécule lipophile, a une biodisponibilité très variable. L'introduction d'une nouvelle forme galénique de ciclosporine, en microémulsion (NEORAL[®]), a l'avantage théorique de permettre l'obtention d'un profil pharmacocinétique plus reproductible entre les patients et pour le même patient. Son utilité clinique, pour la tolérance comme pour l'efficacité, reste à démontrer. (15)

C'est pourquoi des études ont été menées à ce sujet. Dans toutes ces études, la conversion SANDIMMUN[®] et NEORAL[®] a été réalisée dose pour dose. Dans les études randomisées (dont une en double aveugle), NEORAL[®] a été étudié comparativement à un groupe de patient qui poursuivaient SANDIMMUN[®] à dose inchangée. La durée de la surveillance a été de 3 à 24 mois après conversion. Nous détaillerons volontairement qu'une seule d'entre elles : l'étude de Frei et Al. Il s'agit de 466 patients transplantés rénaux stables depuis au moins six mois traités par SANDIMMUN[®] qui ont été inclus dans l'étude multicentrique

européenne, randomisée en double aveugle. Après tirage au sort, (randomisation 4 pour 1), 373 d'entre eux ont été « convertis » à NEORAL[®] dose pour dose, les 93 autres restant sous SANDIMMUN[®] à dose inchangée. Les posologies ont été ajustées pendant l'étude pour maintenir les concentrations sanguines résiduelles de ciclosporine dans une fourchette prédéfinie et en fonction de l'efficacité et de la tolérance.

L'incidence des rejets a été faible. Seuls 3 rejets confirmés ont été observés en un an chez ces 466 patients (tous 3 dans le groupe NEORAL[®]). En dehors de l'hypertrichose, plus fréquente dans le groupe NEORAL[®] (12.9% versus 8.6%, p=0.01), l'incidence et la sévérité des effets indésirables cliniques étaient comparables entre les deux groupes. Le pourcentage des patients présentant une augmentation de la créatininémie >30% par rapport aux valeurs préconversion était un peu supérieur dans le groupe NEORAL[®] (14.2% versus 9.7%) (principalement observé dans les trois premiers mois). Cependant, les créatininémies moyennes ne différaient pas entre les deux groupes au terme de l'étude.

La posologie moyenne de NEORAL[®] à la douzième semaine était un peu plus faible (de 3%) que celle de SANDIMMUN[®], ainsi qu'au douzième mois (de 5.9%). (30)

Dans le sang, 40 % à 50 % de la ciclosporine sont retrouvés dans les globules rouges, 10 % à 20 % dans les leucocytes et 30 % à 40 % dans le plasma.(31) (32)

La fixation protéique au niveau plasmatique est d'environ 90 %, essentiellement sur les lipoprotéines. Le risque d'interaction médicamenteuse par déplacement de la fraction liée est donc très limité.

La ciclosporine est métabolisée par le foie au niveau du cytochrome P450, la forme 3A4, et au moins 24 métabolites ont déjà été isolés.

Les nombreuses interférences justifient la prudence et le dosage lors de l'introduction d'un nouveau traitement. (33)

L'élimination est essentiellement biliaire, avec seulement 6% de la dose, après administration orale, excrétés dans l'urine ; 0.1% seulement est excrété dans l'urine sous forme inchangée. Après administration orale, l'élimination sanguine est biphasique avec une 1^{ère} phase rapide ($T_{1/2}$ de 1,2 heures) suivie d'une seconde phase plus longue ($T_{1/2}$ de 6 à 20 heures) (14)

C- Galénique

La ciclosporine est un peptide cyclique constitué de 11 acides aminés, très lipophile, imposant le recours à une formulation galénique à base d'huile et d'éthanol pour permettre la solubilisation du principe actif.

Elle est actuellement commercialisée par le même laboratoire, dans deux spécialités : NEORAL[®] ou SANDIMMUM[®].

La différence entre ces deux gammes porte sur la formulation galénique. (34) (35)

Pour SANDIMMUM[®], la dispersion de la solution huileuse aboutit à une émulsion.

La forme galénique de NEORAL[®] est plus récente. La ciclosporine se présente sous la forme d'une microémulsion. Piégée au sein de cette microémulsion, la ciclosporine est ainsi maintenue soluble dans le milieu aqueux. L'absorption intestinale est ainsi améliorée sous agitation mécanique au préalable.

La galénique différente de ces deux gammes explique que SANDIMMUM[®] et NEORAL[®] ne sont pas bioéquivalentes. (13)

A terme la gamme NEORAL[®] sera la seule forme prescrite.

2.3.6. Plan de prise

Compte tenu de la demi-vie (1^{ère} phase avec un $T_{1/2}$ de 1,2 heures suivie d'une seconde phase avec $T_{1/2}$ de 6 à 20 heures) et de la biodisponibilité de la molécule (>29%), NEORAL[®] est un produit qui est administré deux fois dans la journée, juste avant les repas et ceci, à 12 h d'intervalle. Pour assurer une immunosuppression constante, l'écart de temps séparant deux prises doit être le plus régulier possible, toujours compris entre 10 et 14 heures. Il est éventuellement possible de fractionner les prises en raison d'intolérance digestive ou autre, ce qui porterait le total de prises à trois par jour.

La partie précédente faisant ressortir les caractéristiques techniques et très spécifiques de cette molécule, il va de soi que seul un professionnel formé sur le sujet peut dispenser ce produit en toute sécurité. La section suivante propose une démarche type à suivre afin de sécuriser le patient dans cette dispensation.

3 Organisation de la dispensation

Dans cette partie consacrée à ce professionnel de santé, nous tenterons de définir le rôle du pharmacien ainsi que ses objectifs professionnels. Il est important de noter que cette démarche n'est pas seulement applicable à cette molécule particulière mais doit être suivie pour la dispensation de tout autre traitement. De plus, on peut se demander quelle pratique est jugée optimale dans la dispensation de ciclosporine pour qui la sortie de la réserve hospitalière pose une problématique certaine.

Dans un premier temps nous dresserons les objectifs professionnels du pharmacien puis nous décrirons l'expérience de validation pharmaceutique du traitement dans le service de néphrologie du CHU de Grenoble. Enfin nous ferons ressortir le cadre réglementaire de la dispensation de ciclosporine.

3.1 Objectifs professionnels

Dans un premier temps, nous ferons ressortir l'aspect technique de la validation d'ordonnance, le cheminement à suivre afin de ne rien laisser au hasard. Nous aborderons les conseils que le pharmacien est en mesure de prodiguer ainsi que l'attitude qu'il doit avoir au comptoir vis à vis des patients greffés.

3.1.1. Les principaux axes de la validation d'ordonnance

La ciclosporine est un médicament à marge thérapeutique étroite (MTE) dont les taux plasmatiques peuvent évoluer rapidement dans le mauvais sens si ce médicament est associé avec d'autres comme des inducteurs (ils diminuent la ciclosporinémie et donc augmente le risque de rejet) ou des inhibiteurs enzymatiques (ils augmentent la

ciclosporinémie et donc le risque de surdosage ce manifestant par une toxicité rénale). De ce fait, il s'agit d'un médicament dont la validation doit être faite scrupuleusement. Francis Megerlin, docteur en droit, propose une réflexion juridique, se basant sur le Code de la santé publique. Les articles L. 4211-1 et R.5015-48 fixent les nouvelles activités du pharmacien d'officine. Auparavant, le pharmacien fabriquait des médicaments, de nos jours, il est tenu d'assurer la dispensation et non la distribution de médicament. Ainsi, le pharmacien porte la « responsabilité scientifique et juridique originale, personnelle et irréductible, face au médecin et au malade. »(36)

De plus, l'acte de validation d'ordonnance constitue la base du métier de pharmacien. Chacun doit être capable de sécuriser le malade vis à vis de son traitement et de lui prodiguer les bons conseils. Le pharmacien doit être en quelque sorte « Mr. Assurance Qualité » de la mise place de la stratégie thérapeutique instaurée par le médecin et pour tel patient. (37)

Pour cela, le pharmacien doit suivre une démarche type qui devrait être suivi dans n'importe quelle officine et s'inspirant d'un algorithme mis au point par J. Calop (annexe 2) :

En premier lieu le patient doit être replacé dans son contexte. Pour cela, l'officinal a besoin du dossier médical du patient comportant ces antécédents, son contexte physiopathologique, l'historique de son traitement et les résultats biologiques.

En second lieu, l'officinal peut se pencher sur l'ordonnance en question. Il devra **hiérarchiser l'importance des médicaments de l'ordonnance** et sera attentif à leurs voies d'administration. Il procédera ensuite à **l'analyse des points critiques** c'est à dire qu'il vérifiera les contre-indications physiopathologiques, les posologies et établira un plan de prise. Enfin, il détectera, analysera et gèrera les diverses interactions médicamenteuses.

En effet, la prévention des complications iatrogènes passe par la détection systématique de toutes interactions quelles soient médicamenteuses ou alimentaires (voir 2.3.3). Cependant ces interactions sont nombreuses avec la ciclosporine qui est un médicament à marge thérapeutique étroite et doivent toujours être maîtrisées. C'est au pharmacien de les détecter puisque la ciclosporinémie peut varier en fonction de la molécule associée. La couverture en ciclosporine devient alors soit insuffisante avec un risque de rejet du greffon, soit trop élevée avec des manifestations de toxicité...

Le patient doit être conscient qu'un risque d'interactions médicamenteuses existe et qu'en l'absence de conseil pharmaceutique avisé, l'automédication est à proscrire. De plus, un nouveau médicament ne doit être introduit chez un patient traité par ciclosporine qu'avec la certitude d'une absence d'interaction en l'absence de dosage sanguin de contrôle. Cependant, aucune liste d'interactions exhaustives, actualisée et fiable ne peut à ce jour, être mise à disposition des professionnels de santé. Seule une connaissance suffisante de la pharmacocinétique de la ciclosporine et du médicament que l'on souhaite introduire est nécessaire pour une co-prescription sans risque.

Ainsi, en cas de doute, un nouveau médicament ne peut être introduit chez un patient traité par ciclosporine qu'après avis du médecin hospitalier traitant ou du pharmacien hospitalier. Enfin, le pharmacien participera à **l'optimisation thérapeutique** en surveillant les traitements, en mentionnant éventuellement tout nouvel effet indésirable à la pharmacovigilance et en prodiguant des conseils hygiéno-diététiques et d'observance. (37)

En résumé, le pharmacien doit être capable de :

- 1- **Définir les objectifs thérapeutiques**
- 2- **Gérer les points critiques**
- 3- **Optimiser et assurer le suivi du traitement**

C'est en systématisant cette démarche que l'on arrive à un travail de qualité et qu'alors la profession de pharmacien reprend toute son ampleur.

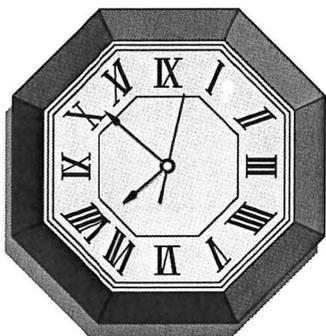
Le paragraphe suivant, illustré sous forme de fiche, vise à faire ressortir les conseils qu'un pharmacien bien avisé est en mesure de prodiguer à n'importe quel patient sous ciclosporine.

3.1.2. Conseils pratiques de bon usage

La qualité du suivi thérapeutique repose sur la connaissance et le respect par le patient des éléments suivants. (13)



Le pharmacien devra insister sur le fait que :



*La ciclosporine doit toujours être administrée en deux prises par jour, le matin et le soir, à **heure fixe, juste avant le repas.***

Pour la préparation du produit :

- *SANDIMMUM[®] :*

*La solution buvable doit être diluée dans du jus de fruit froid (sauf jus de pamplemousse), du lait ou une boisson chocolatée froide, mais dans un récipient en verre et **agitée juste avant l'administration.** Le patient doit toujours utiliser la même boisson. La pipette-doseuse doit être soigneusement essuyée mais **ne doit jamais être rincée.***



- *NEORAL[®] :*

*La solution buvable peut être diluée indifféremment dans du jus de fruit froid (sauf jus de pamplemousse), du lait froid, une boisson chocolatée froide, de l'eau minérale gazeuse ou non, mais dans un récipient en verre et **agitée juste avant l'administration.***

Le patient doit toujours utiliser la même boisson.

*La pipette-doseuse doit être soigneusement essuyée mais **ne doit jamais être rincée.***

Pour SANDIMMUN[®] :

Les capsules molles ne doivent pas être mâchées.

Pour NEORAL[®]

Les capsules molles peuvent être soit avalées intactes, soit mâchées avec prise d'un grand verre d'eau minérale.



Toutes modifications du régime alimentaire ainsi que les repas riches en graisses sont déconseillés car peuvent modifier l'absorption et donc les concentrations sanguines en ciclosporine.

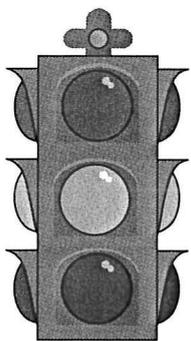
Ne jamais suspendre le traitement car au-delà de 24 heures, la couverture immunosuppressive du transplanté peut être insuffisante.

Dans le cas où le patient oublierait une prise :

-s'il s'en aperçoit dans les 4 h qui suivent, il peut immédiatement prendre la dose prescrite ;

-s'il s'en aperçoit plus tard, il avancera de 2 ou 3 h l'horaire de la prise suivante.

En aucun cas le patient ne doublera la posologie à la prise suivante compte tenu des risques importants de toxicité (néphrotoxicité, hépatotoxicité etc...)



- *Respecter une hygiène bucco-dentaire de qualité afin de limiter la survenue d'une hypertrophie gingivale.*
- *Allaitement déconseillé pendant la durée du traitement*
- *Le patient doit signaler toute infection à son médecin traitant : fièvre, angine, plaie infectée voire même herpès labial.*

3.1.3. Education du patient

Le pharmacien doit veiller à ce que le patient réalise bien ces examens biologiques et cliniques nécessaires afin de dépister les signes d'un rejet aigu ou chronique ou encore d'attribuer éventuellement certains effets indésirables au traitement immunosuppresseur.

De plus, il est en mesure d'orienter vers le médecin traitant tout patient présentant un signe évocateur de surimmunosuppression : fièvre, angine, altération de l'état général, plaie surinfectée... Il peut également, par ses connaissances, rassurer les patients sur la survenue de certains effets indésirables comme l'hyperpilosité. Il doit également insister sur l'importance d'une parfaite observance du traitement avec régularité des horaires de prise et bien sûr la nécessité de ne pas arrêter le traitement par ciclosporine. De plus, il surveillera toute nouvelle vaccination des personnes transplantées. En effet, comme tout traitement immunosuppresseur, la ciclosporine contre-indique l'utilisation de vaccins vivants même atténués. (13)

A l'approche d'un voyage, le pharmacien peut inciter les personnes transplantées à préparer leurs vacances en collaboration avec leur médecin traitant. Ils doivent penser à prévoir un stock suffisant de médicaments pour la durée de leur séjour. Il insistera également sur la nécessité d'éviter les expositions solaires prolongées, pendant ces vacances, afin de diminuer le risque de développer des cancers cutanés. En effet, les mécanismes de défense de l'organisme sont altérés du fait du traitement immunosuppresseur. Le pharmacien pourra également conseiller l'utilisation de moyen de protection solaire (chapeau, vêtements, crèmes protectrices de fort indice) ainsi qu'une surveillance dermatologique rapprochée. (13)

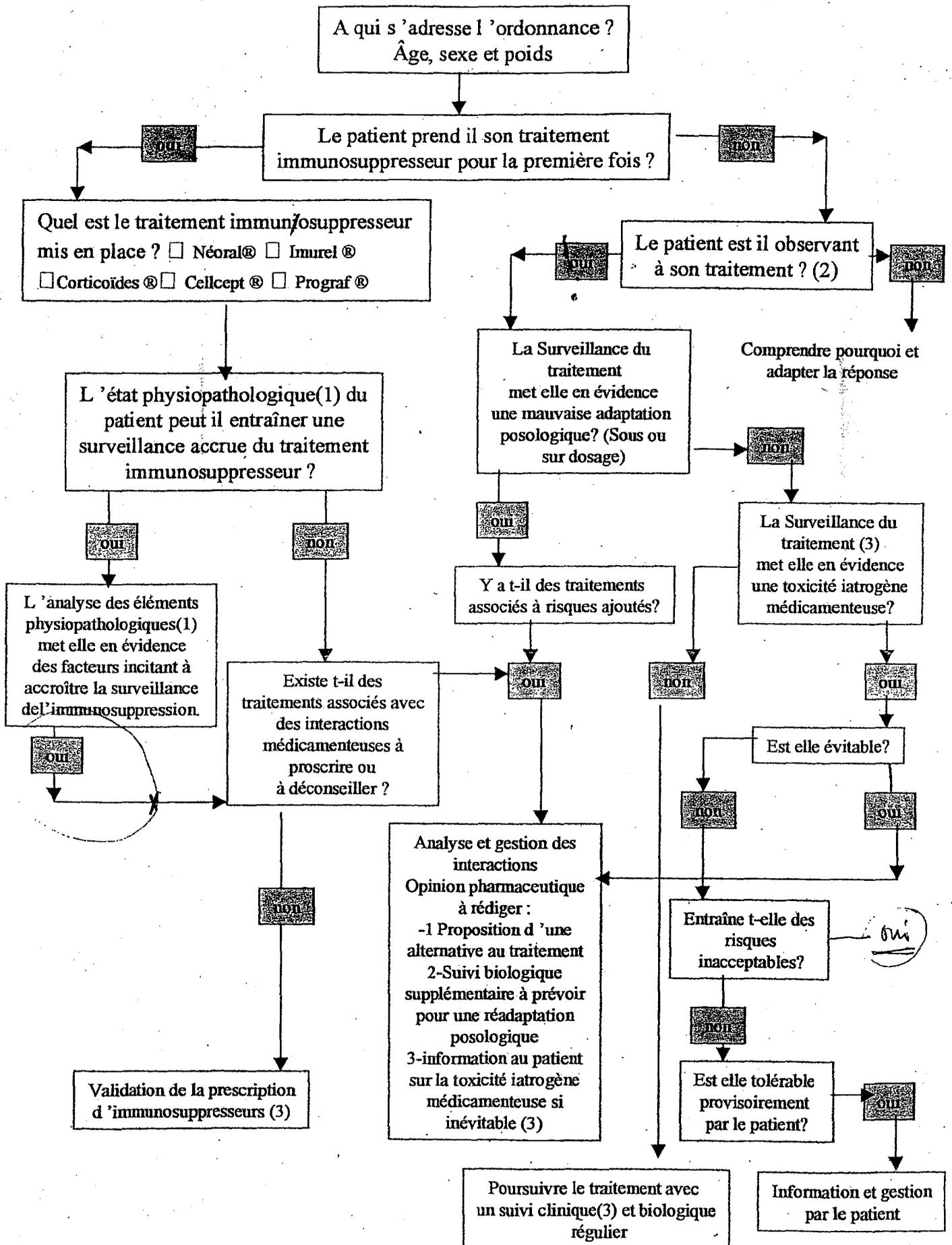
Le paragraphe suivant reporte l'exemple d'un model de validation d'ordonnance qui s'opère dans un service du Centre Hospitalier de Grenoble

3.2 Suivi pharmaceutique des transplantés rénaux au CHU de Grenoble : une activité de pharmacie clinique

En 1997, une expérience de centralisation de dispensation des immunosuppresseurs a été tentée au CHU. Une équipe pharmaceutique, composée d'un pharmacien, d'un interne en pharmacie et de deux externes en pharmacie (5^{ème} AHU), analyse et valide les prescriptions de patients transplantés rénaux dans le service de néphrologie avec l'aide du dossier médical. L'analyse est réalisée suivant un algorithme mis au point par T. Romanet et inspiré du model de J. Calop.

Cet algorithme, reprenant les grands axes suivants : le patient, son traitement immunosuppresseur ainsi que l'optimisation thérapeutique, est retrouvé à la page suivante.

Figure 11. Algorithme de validation d'ordonnance par T. Romanet.



L'opinion pharmaceutique est systématiquement discutée avec les néphrologues. Elle peut déboucher sur une adaptation posologique, la prescription d'un examen biologique, la prise en charge d'un effet indésirable d'origine iatrogène. L'information concernant la modification thérapeutique est le plus souvent communiquée au malade par le pharmacien et confirmée par un courrier du néphrologue et une nouvelle ordonnance. Ce suivi pharmaceutique voulu et soutenu par les néphrologues du CHU concerne aujourd'hui plus de 300 patients qui résident à distance du CHU (>30 Km) et pour lesquels les traitements immunosuppresseurs de la réserve hospitalière sont expédiés à leur domicile.

3.3 La ciclosporine sortie de la réserve hospitalière

Au début de sa mise sur le marché, la ciclosporine ne se trouvait qu'en pharmacie hospitalière. Cependant, depuis le 15 novembre 1999, la ciclosporine connue sous le nom de NEORAL[®] est disponible en ville.

3.3.1. Aspect réglementaire : Modalité de dispensation et de prise en charge de la ciclosporine

D'une façon générale, la délivrance de médicament, et tout particulièrement celle d'immunosuppresseur doit être faite par une personne compétente, formée sur ce sujet. En aucun cas les apprentis ou même les préparateurs(trices) ne peuvent s'imposer dans le circuit de dispensation de ce médicament, ils n'en ont pas les connaissances requises. Cette responsabilité revient de plein droit au pharmacien.

Quelle que soit l'indication thérapeutique, le traitement par ciclosporine relève du régime des affections de longue durée, avec **une prise en charge à 100 %** de l'assuré social.

(3)(38)(39)

La délivrance est effectuée à la vue d'une **prescription initiale hospitalière obligatoire valable 6 mois**. Dans ce délai et en cas de renouvellement de la prescription à l'identique par un médecin de ville, le patient doit présenter au pharmacien les deux prescriptions dont la prescription initiale hospitalière datée de moins de 6 mois. Seul le médecin hospitalier est habilité à modifier la posologie. (3)(38)(39)

3.3.2. Les enjeux professionnels

La ciclosporine n'est pas le seul médicament anciennement réservé à l'hôpital que l'on retrouve en ville. Cette réelle motivation d'ouverture de la réserve hospitalière vise à améliorer directement le mode de vie de tous ces patients. Il existe malgré tout un revers de la médaille : les patients sont certes plus libres, mais qu'en est-il de la surveillance de leur traitement en ville ?

Certains pharmaciens hospitaliers pensent que la sortie de la réserve hospitalière est un facteur qui nuit à cette surveillance (40). En effet, les praticiens prétendent qu'ils pouvaient auparavant revoir les patients plus régulièrement. Certes, mais la ciclosporine étant un médicament à prescription restreinte, le patient est donc tenu de se rendre à l'hôpital deux fois par an. Mais est-ce seulement la véritable raison ?

La sortie de la réserve hospitalière entraîne un manque à gagner non négligeable pour un hôpital qui bénéficie de prix, plus intéressants que les officinaux, car négociés directement avec certains laboratoires. Ainsi, ce serait une façon comme une autre de conserver une source de revenus non négligeables pour un hôpital puisque ces médicaments sont en fait hors budget global... En revanche, certains produits ne peuvent malgré tout quitter la réserve hospitalière pour des raisons de santé publique. En effet nous ne verrons jamais en ville certains produits tératogènes ou même des produits à surveillance particulière. (40)

Si l'on considère un patient greffé rénal, le traitement type d'entretien instauré au CHU de Grenoble est le plus souvent : NEORAL[®] et CELLCEPT[®]. Or ce dernier n'est pas encore sorti de la réserve hospitalière. Malgré les efforts considérables afin de favoriser le mode de vie du patient, ce dernier devra quand même se rendre à l'hôpital pour récupérer ce dernier produit.

Selon Ch. Demarti (40), le patient devrait avoir le choix, comme dans le traitement du SIDA, de son circuit de dispensation : soit l'hôpital, soit la ville. Ainsi il n'aurait plus besoin de se rendre à deux endroits différents pour rassembler l'ensemble de son traitement, mais ceci dans le cas d'une ordonnance comportant à la fois des médicaments disponibles à l'hôpital et d'autres en ville (41). Il est vrai que pour les ordonnances des patients greffés ne comportant comme immunosuppresseurs que du NEORAL[®] et des corticoïdes, la sortie de la réserve hospitalière de la ciclosporine leur a permis de prendre la totalité de leur ordonnance en ville.

La ciclosporine était auparavant un produit hospitalier, manié par des spécialistes. La principale cause est, qu'étant un médicament à marge thérapeutique étroite, son suivi doit être fait avec la plus grande vigilance. Ainsi, on est amené à se demander si l'officinal a les connaissances spécifiques requises en terme de pharmacie clinique pour assurer une parfaite dispensation de ce produit et ainsi sécuriser le patient.

De même, quelles connaissances et conseils peut-il apporter dans l'éducation du patient, lequel est plus souvent informé sur ce produit que le pharmacien lui-même. Est-il suffisamment formé afin de gérer un produit si spécifique ? Mais qu'en est-il justement de ces formations ? Le plus souvent, ce sont les laboratoires qui informent les officinaux de la sortie de leur produit en ville. L'idéal serait qu'avant la sortie, l'officinal soit déjà formé quant aux posologies, au mécanisme d'action, aux surveillances particulières. Mais un autre problème se pose : qui financent ces formations ?

D'où l'intérêt non négligeable d'une collaboration entre la ville et l'hôpital, que l'on détaillera dans la **partie 3**, permettant de faire circuler diverses informations que le praticien officinal serait susceptible d'avoir besoin lors de la validation d'ordonnance. Cette collaboration permettrait donc un transfert de « savoir » des hospitaliers vers les

officinaux et réciproquement puisque le pharmacien de ville pourra être à même de contrôler l'observance des patients et cela sur une longue période de surveillance. D'après le Pr. Thuillier, pharmacien hospitalier à la Pitié-Salpêtrière, « le contexte dans lequel est prescrit un médicament et ses caractéristiques pharmacocinétiques invitent à respecter quelques règles de prudence dont les officinaux sont aujourd'hui les garants... ». (42)

Chaque professionnel de santé est alors capable de contacter l'autre, sait à qui s'adresser en cas de litige sur tel ou tel dosage ou protocole. Il s'agirait en quelque sorte d'une passerelle entre deux mondes distincts mais liés autour d'une même personne pour son plus grand bien : le patient.

La ciclosporine est une molécule délicate à manier, dont le suivi et la dispensation doivent être fait scrupuleusement. Son passage en ville pose le problème de l'adaptation de la pharmacie d'officine à cette dispensation spécifique. On se retrouve de nouveau confronté aux mêmes problèmes rencontrés quelques années plus tôt lors de la sortie en ville des antirétroviraux. (43)

C'est pourquoi, dresser un bilan de la pratique de dispensation de la ciclosporine à l'officine, trois ans après sa sortie de la réserve hospitalière, et des attentes des professionnels par rapport à cet acte, nous semble indispensable. La seconde partie de ce document est donc consacrée à l'enquête en elle-même, son élaboration, son déroulement ainsi que ses résultats.

PARTIE 2 L'enquête

La présente section décrit le travail d'investigation mené.

Dans un premier temps, nous définirons la méthodologie suivie. En second lieu, nous évoquerons le déroulement des entretiens. Enfin nous rapporterons nos résultats.

1 Justification du choix méthodologique : approche qualitative par entretien

Pour expliquer les besoins des officinaux, il est nécessaire d'appréhender les perceptions et les croyances des acteurs et d'analyser leur pratique.

En sciences sociales, on dispose de plusieurs méthodes pour obtenir des données. En effet, on peut procéder à : (44)(45)

- L'étude documentaire
- L'observation
- L'enquête.

Dans tous les cas, des recherches préalables sur le sujet à traiter sont indispensables avant de formuler les premières hypothèses. Aussi, le choix de la méthode de l'enquête tient du fait que, les sources documentaires que l'on aurait besoin de réunir n'existent pas toujours. L'observation directe est longue, impossible à réaliser si l'on veut faire un travail à grande échelle, et ne permet pas d'observer toutes les conduites possibles. La méthode d'enquête, quant à elle, permet de faire ressortir les opinions, attitudes impossibles à connaître autrement qu'en posant des questions. (44)(45)

On oppose généralement l'approche qualitative, avec un nombre limité de cas, conduite par entretiens approfondis, à l'approche quantitative avec étude statistique, réalisée à partir d'un questionnaire standardisé, c'est à dire fortement structuré. Le tableau suivant fait ressortir toutes les formes possibles d'enquêtes. (44)

Etude qualitative	Versus	Etude quantitative
Approche intensive		Approche extensive
Structuration minimum		Structuration maximum
Entretien ouvert sur un thème		Questionnaire standardisé
Pas de questions préparées		Questions préparées
Libre expression du répondant		Questions imposées au répondant
Nombre réduit d'enquêtés		Grand nombre d'enquêtés

Figure 12. Les modalités de questionnement dans l'enquête sociologique. (44)

Entre ces deux extrêmes, toutes les formes intermédiaires de questionnement sont possibles. La plus connue est celle de l'entretien semi-directif, mais on peut aussi avoir recours à des questionnaires plus ou moins ouvert ou au couplage de techniques.

En fonction du type d'étude que l'on veut réaliser, on choisira telle ou telle sorte d'entretien. (44)

En effet, s'il s'agit d'une étude qui vise à :

- Explorer un terrain particulier, on choisira l'entretien non directif.
- Approfondir un fait, on préférera l'entretien semi-directif voire le non-directif.
- Vérifier une hypothèse, on pourra utiliser également l'entretien directif ou le semi-guidé.
- Contrôler un fait, on utilisera la méthode de l'entretien directif.

Dans notre cas, notre enquête constitue une **approche qualitative exploratoire mais cependant semi-directive**. Nous avons choisi cette méthode car il s'agissait d'approfondir et de vérifier les hypothèses que nous avons formulées lors des séances de travail planifiées, une fois les recherches bibliographiques opérées sur le sujet.

2 Le guide d'entretien

L'utilisation d'un guide d'entretien permet de centraliser les informations qui émanent de cette enquête.

Il fut élaboré lors de séances de travail réunissant un pharmacien hospitalier, un pharmacien d'officine, un pharmacien maître de conférence en pharmacie clinique ainsi que moi-même. (cf. annexes 3)

Il reprend trois grands axes :

- 1- Perception du patient, de la pathologie et de son traitement
- 2- Pratique de délivrance
- 3- Attentes des officinaux

Nous avons choisi d'étudier ces axes et dans cet ordre précis car avant d'explorer les pratiques de délivrance des officinaux, il faut comprendre ce qu'ils ressentent et perçoivent vis à vis du patient.

De même, avant d'écouter ces officinaux quant à leurs attentes, il est préférable, auparavant, qu'ils nous décrivent leur façon de procéder lors de la dispensation.

3 Constitution de l'échantillon

Nous voulions délibérément des pharmaciens étant en contact avec la ciclosporine de manière à obtenir un taux de réponse satisfaisant lors des premiers contacts mais également afin de connaître comment les pharmaciens concernés par ce produit procédaient. On a donc privilégié le qualitatif au quantitatif, d'où le choix de ce type d'enquête.

L'objectif de cette enquête est de comprendre une situation et non pas d'estimer des valeurs. De ce fait, nous voulons être non représentatifs et non quantitatifs.

Cette méthode présente l'avantage de viser une typologie très large. Nos entretiens se sont arrêtés lorsque les informations devenaient redondantes.

Notre premier échantillon est composé de neuf pharmaciens.

3.1 Contact patient

Nous avons interrogé les patients greffés du service de néphrologie, en visite à l'hôpital, afin qu'ils nous indiquent le nom de la pharmacie dans laquelle ils se rendent pour retirer le

NEORAL[®]. Neuf noms nous ont été communiqués. (Attention nous verrons par la suite qu'il s'agit uniquement de contact et non pas d'entretien...)

3.2 Contact avec le sujet

Ces pharmaciens ont été contactés par lettre à en-tête du CHU de Grenoble et cosignée par le Pr. Vialtel (néphrologue), le Dr Th. Romanet (pharmacien hospitalier) et le Dr B. Allenet (Pharmacien, maître de conférence en pharmacie clinique) (annexe 4). Cette lettre a été suivie une semaine après d'un appel téléphonique visant à prendre rendez-vous pour les entretiens dont le déroulement fait l'objet du paragraphe suivant.

4 Déroulement des entretiens

L'ensemble des entretiens s'est déroulé sur une période de deux mois, de décembre 2001 à février 2002. (annexe 5)

L'utilisation d'un guide d'entretien est caractéristique des enquêtes semi-directives. Il se présente comme un « pense-bête » répertoriant les thèmes qui doivent être abordés au cours de cette entrevue. Il comporte une liste plus ou moins détaillée de sujets à aborder et des mots clés permettant de relancer tout naturellement l'enquêté dans le débat. En effet, nous nous étions fixés des zones d'exploration et voulions obtenir que tous les sujets interrogés traitent et approfondissent un certain nombre de thèmes et ce, dans l'ordre que les enquêtés le désiraient. Au fil de l'entretien, si l'enquêté n'abordait pas un certain thème, l'enquêtrice pouvait alors aborder le plus naturellement possible ce thème. (44)(45)

Les deux premiers entretiens ont eu lieu avec deux enquêteurs, puis pour les cinq suivants, un seul fut suffisant. Nous étions particulièrement attentifs aux formulations des questions afin de ne pas donner l'impression à l'enquêté de passer un examen ou d'avoir une

mauvaise connaissance sur le sujet. De plus, nous leur avons signalé que cet entretien resterait confidentiel et serait enregistré à l'aide d'un magnétophone de poche avec leur accord. Tous ont alors accepté l'enregistrement sauf une personne.

La première partie de l'entretien fut consacrée à justifier l'objet de cette étude. Pourquoi une telle enquête et pourquoi, justement la technique de l'entretien ? En effet, le plus souvent, les pharmaciens interrogés s'attendaient à un questionnaire type.

En ce qui concerne la durée de l'entretien, nous partions sur une base de vingt à trente minutes en moyenne. Au fil du recueil des données et compte tenu de la redondance progressive des thèmes exprimés, la durée a diminué pour avoisiner les cinq à dix minutes.

Le pharmacien n'avait plus rien à dire malgré nos relances.

L'enquête concerne l'activité professionnelle de ces pharmaciens, il est tout à fait compréhensible que ces derniers nous reçoivent dans leur officine. Ce fut ainsi le cas sauf pour un où l'entretien s'est déroulé à la faculté de pharmacie. Cependant, seulement trois pharmaciens nous ont reçus dans leur bureau, les quatre autres ont répondu à nos questions à l'arrière de l'officine. Trois d'entre eux n'ont pas hésité à aller servir pendant l'entretien. Cependant, un pharmacien m'a reçu avant les heures d'ouverture de la pharmacie...

Le paragraphe suivant est consacré aux résultats émanant des entretiens.

5 Résultats

Cette partie, consacrée au recueil des résultats, décrit dans un premier temps l'échantillon, le profil des pharmaciens interrogés ainsi que celui de la pharmacie. Dans un second temps, nous décrivons les résultats obtenus sur chacun des trois axes prédéfinis précédemment, à savoir :

- 1- Perception du patient, de la pathologie et de son traitement
- 2- Pratique de délivrance
- 3- Attentes des officinaux

5.1 Population réellement interrogée

Nous avons vu précédemment que nous souhaitions interroger au préalable neuf pharmaciens sélectionnés en fonction de leur activité. Sept d'entre eux ont expressément refusé lors de notre contact téléphonique, nous avons du faire appel à deux pharmacies dans lesquelles l'enquêtrice a travaillé, une dont le nom nous a été donné par une amie y effectuant son stage de fin d'étude, une autre dont un membre de la famille de l'enquêtrice connaissait personnellement le titulaire, un pharmacien habitué de la faculté de pharmacie ainsi que les deux pharmaciennes qui ont accepté de nous recevoir. Le recours à un tiers personnel a permis de maximiser nos chances d'acceptation.

Schématiquement :

1^{er} échantillon : 7 refus sur 9 pharmaciens directement impliqués dans la dispensation de
ciclosporine : 2 entretiens

2^{ème} échantillon : 5 accords : 5 entretiens

Soit 7 entretiens au total.

Au total, nous avons interrogé sept pharmaciens, quatre hommes, trois femmes tous en contact avec des patients sous ciclosporine.

	1	2	3	4	5	6	7
Sexe	masculin	masculin	masculin	féminin	masculin	féminin	féminin
Année de diplôme	70-79	70-79	90-99	90-99	90-99	80-89	60-69
Appartenance à un groupement d'achat	non	oui	non	non	oui	non	oui
C.A	8	11-15	5-8	5-8	3-5	3-5	Non communiqué
Situation géographique	banlieue	banlieue	banlieue	Centre ville	Centre ville	banlieue	banlieue

Afin dresser le profil de chaque pharmacien, nous leur avons demandé leur année de diplôme ainsi que s'ils participaient ou non à un groupement d'achat. Sur les sept pharmaciens interrogés, une a été diplômée entre 1960 et 1969, deux entre 1970 et 1979, une entre 1980 et 1989 et trois entre 1990 et 1999. De plus, trois d'entre eux participent à un groupement d'achat.

L'utilisation de critères comme la situation géographique, le type de clientèle ainsi que des fourchettes de chiffre d'affaires (0-3 ; 3-5 ; 5-8 ; 8-11 ; 11-15 millions de francs) nous ont permis de connaître le profil de la pharmacie.

Sur les sept pharmacies concernées, deux sont localisées au centre ville et cinq ont une clientèle âgée.

Une fois l'échantillon étudié, nous pouvons analyser les données qui ressortent de nos entretiens. Dans le paragraphe suivant, nous allons décrire comment ces pharmaciens interrogés délivrent cette molécule. Au travers des trois axes du guide d'entretien nous décrirons, dans un premier temps, la perception du patient et de son traitement par ces professionnels de santé. En second lieu, nous décrirons leur pratique. Enfin, nous traiterons leurs attentes.

5.2 Perception du patient, de sa pathologie et de son traitement

Il ressort d'une façon unanime que le patient greffé apparaît comme quelqu'un d'assez observant puisque tous répondent unanimement que « *il vient régulièrement et se sert toujours dans la même pharmacie* ».

De plus, le patient possède une certaine connaissance de son traitement et certains pharmaciens interrogés vont jusqu'à penser que le patient connaît mieux ce médicament qu'eux-mêmes. En effet, certains déclarent « *il semblerait qu'il soit en partie plus informé sur certains points que les pharmaciens eux-mêmes* ». Ces personnes greffées suivent pour la plus part ces traitements depuis de longues dates, apprennent à vivre avec et viennent chercher leur traitement comme nous allons chercher n'importe quel antalgique.

Les pharmaciens interrogés ne sont pas réellement à l'aise avec ce genre de produit puisqu'ils n'ont qu'un ou deux patients sous ciclosporine et donc ne le rencontrent qu'une à deux fois par mois. Il est donc compréhensible qu'un pharmacien déclare « *Je n'ai pas en tête les principaux effets indésirables et interactions médicamenteuses concernant ce produit* ».

5.3 Pratique de dispensation

5.3.1. La prescription

Les pharmaciens interrogés savent que l'ordonnance de ciclosporine nécessite une prescription initiale hospitalière (PIH). Ils avouent que certaines prescriptions sont reconduites par des généralistes, mais en revanche l'ordonnance initiale accompagne très rarement la nouvelle prescription : *« le patient ne présente pas systématiquement l'ordonnance d'initiation du traitement rédigée par le spécialiste »*.

5.3.2. Analyse des points critiques

On peut remarquer que trois pharmaciens sur sept se contentent d'avoir uniquement la posologie. Les quatre autres souhaiteraient avoir éventuellement d'autres renseignements : *« Ce qui serait bien ce serait d'avoir en plus des pathologies associées, qui sont connues du fait que le patient se sert toujours dans la même pharmacie, les antécédents, traitements associés... »*.

De même, à la question *« vérifiez-vous les posologies dans le VIDAL ? »* un pharmacien déclare : *« Pour le NEORAL[®], non pas vraiment mais la bon, je considère quand même que le suivi est très bien fait à l'hôpital au niveau de ça et qu'elle doit y aller quand même assez régulièrement »*. Certains autres pharmaciens partagent le même avis. Il ressort ainsi que les pharmaciens interrogés se reposent sur le fait que le suivi de ces patients se fait en un autre lieu. Ils sont peu investis dans l'acte de dispensation et se déchargent complètement sur l'hôpital.

Il ressort également de cette enquête que les pharmaciens interrogés se satisfont de l'ordonnance actuelle, c'est à dire incomplète, puisque à la question suivante : *« Avez vous*

besoin que sur l'ordonnance figure le reste du traitement immunosuppresseur ? », le pharmacien précédent déclare : « *Non pas forcément, en fait c'est suivi à l'hôpital* ».

5.3.3. Optimisation thérapeutique

Selon les pharmaciens interrogés, la population de greffés n'est pas demandeuse d'informations supplémentaires, elle se satisfait dans l'ensemble de ce que l'hôpital lui apporte. En effet, un des pharmaciens déclare, « *ce sont des traitements qu'ils prennent au long cours donc en fait, les explications ont été faites avant* ». De ce fait, ils n'apportent pas d'explications supplémentaires.

De plus, ils répondent unanimement ne pas interroger le patient ou que très peu : « *Quand on a un médicament comme ça, il ne faut pas les assaillir* », et que ce dernier ne pose pas de question : « *On n'est pas sollicité au niveau des conseils* ». Peut être est-ce dû à une bonne maîtrise du traitement par le patient. Un pharmacien reconnaît même ne pas savoir quelle greffe à subir le patient !!! Certains préfèrent volontairement ne pas trop insister sur le produit de manière à ne pas « *choquer* » le patient, ils préfèrent attendre : « *On les met en garde pour des trucs majeurs, on ne va pas leur dresser une liste comme ça car ils ne vont pas prendre les traitements* ».

Enfin, concernant la surveillance du traitement, à la question « *Souhaiteriez-vous connaître les traitements associés ainsi que les dosages biologiques* » certains seraient en accord et de ce fait souhaiteraient de retours. Cependant un pharmacien, peu intéressé, déclare quand même que « *les dosages biologiques ne sont pas de notre domaine* »...

Nous avons ensuite émis l'hypothèse d'une collaboration entre la ville et l'hôpital, du rôle éventuel d'un pharmacien référent à l'hôpital, afin de susciter certaines idées et de

faire ressortir les attentes de ces pharmaciens interrogés. La section suivante en reprend les grandes lignes.

5.4 Les attentes des pharmaciens d'officine

Leurs attentes vont être articulées autour de trois grands axes : les formations continues, le support d'aide à la délivrance et l'intervention d'un pharmacien référent.

Il est important également de savoir que nous avons abordé le sujet du dossier patient, mais de façon détournée afin de faire ressortir les besoins des pharmaciens lors de la validation d'ordonnance.

5.4.1. Formations continues

Nous avons vu précédemment que le manque de pratique fait que les pharmaciens interrogés ne sont pas à l'aise avec ce type de produit. Ils reconnaissent volontiers l'avoir été lorsqu'ils étaient encore à la faculté, mais le manque de pratique régulière fait qu'ils se sentent dépassés. D'autres déclarent : « *On n'est jamais assez informé et avec ce genre de produit il faut des formations continues chaque année* ». C'est un peu ce que l'on peut voir avec les enseignements type UTIP.

5.4.2. Support d'aide à la délivrance

Certains souhaiteraient une fiche résumée comportant la liste des interactions médicamenteuses et alimentaires de la ciclosporine car ils reconnaissent ne plus être à jour, à la différence des pathologies qu'ils rencontrent tous les jours comme les traitements antihypertenseurs, les hypocholestérolémiants... « *Ce que nous souhaiterions, c'est qu'un*

laboratoire ou l'hôpital nous fasse une fiche avec tout simplement les interactions médicamenteuses, c'est ce qui nous concerne le plus au comptoir. » Ils sont également demandeurs de formations pratiques continues sur le produit, des cas de comptoirs uniquement ainsi que des rappels sur cette molécule.

5.4.3. Un pharmacien référent

On remarque également qu'ils sont favorables à une collaboration entre la ville et l'hôpital. Ils souhaiteraient un système d'échange d'informations avec une personne physique, un pharmacien référent, que l'on pourrait contacter à tout moment en cas de problème. *« On aimerait le nom de la personne responsable au niveau du milieu hospitalier mais écrit clairement... Ils devraient mettre en bas de l'ordonnance : contact en cas de problème... ».*

PARTIE 3 Discussion

L'objet de notre enquête était de dresser un état des lieux de la dispensation à l'officine de ciclosporine. En effet, sortie de la réserve hospitalière en novembre 1999, nous avons voulu rendre compte de l'importance, pour ces professionnels de santé, de s'investir et de mener un travail de qualité compte tenu des enjeux et des risques encourus.

Peu de données existent dans la littérature concernant les pratiques des pharmaciens d'officine vis à vis de cette dispensation. (46)

Nous voulions savoir, compte tenu de la technicité et de la « dangerosité » du produit, si l'officinal est capable de trouver sa place et de sécuriser le patient, mais également quelle est réellement la nature de l'acte pharmaceutique de dispensation de la ciclosporine à l'officine. On s'est également interrogé sur le rôle du pharmacien vis à vis du patient et de son traitement.

Enfin, nous nous sommes interrogés si une collaboration entre la ville et l'hôpital serait susceptible d'améliorer la qualité de l'acte pharmaceutique.

Pour cela, notre discussion sera centrée autour de plusieurs axes. Dans un premier temps, nous mettrons en évidence les divers biais qui ont pu éventuellement intervenir dans notre enquête. Dans une seconde partie, nous nous efforcerons de définir les objectifs professionnels des pharmaciens d'officines. Les perceptions ainsi que les pratiques de ces professionnels de santé interrogés feront l'objet des deux paragraphes suivants. Enfin, nous terminerons notre discussion par diverses propositions afin d'améliorer la qualité de l'acte de dispensation.

1 Les divers biais

Pour qu'une enquête soit validée, nous devons suivre scrupuleusement une certaine méthodologie dont le déroulement est préétabli à l'avance.

Mais qu'en est-il de notre enquête ? N'avons-nous pas introduit inconsciemment et en dépit de notre volonté, toutes sortes de biais ?

1.1 Lors de l'élaboration de l'enquête

1.1.1. Approche semi-directive

Le but de notre enquête était de dresser un état des lieux de la dispensation de la ciclosporine en ville après sa sortie de la réserve hospitalière. Compte tenu de ce type d'étude, nous nous sommes tournés tout naturellement vers la méthode de l'entretien, afin de privilégier le qualitatif au quantitatif. Or, la mise en place d'une enquête passe par une première série d'entretiens, dits entretiens pilotes. Ces entretiens, non-directifs sont indispensables afin de dégager les thèmes porteurs et dresser notre guide d'entretien. Seulement cette phase non-directive n'ayant pu être réalisée compte tenu des nombreux refus, le guide d'entretien a donc été élaboré avec l'aide de trois autres pharmaciens impliqués dans l'enquête. Il en ressort que des axes ont pu être oubliés ou bien sous estimés.

1.1.2. Choix des enquêtés

Les enquêtés ont été désignés par les patients du service de néphrologie et ensuite contactés par une lettre revêtant un aspect officiel. (annexe 4)

L'impossibilité pour la première série de pharmaciens de nous recevoir peut également être expliquée par la mauvaise période choisie. En effet, les entretiens se sont déroulés au

moment de fêtes de fin d'années. Le thème abordé peut être également un motif de refus compte tenu du peu d'investissement qui ressort de ces entretiens.

Devant le refus de plus de la moitié, (7/9) l'intervention d'un tiers personnel ou institutionnel a été indispensable. Le non-refus peut être lié à l'existence de relais entre ces pharmaciens et l'enquêtrice permettant ainsi de faciliter l'acceptation de ces entretiens. Le recours à un tiers personnel a ainsi permis de maximiser nos chances d'acceptation. En revanche, ce mode d'accès indirect présente l'inconvénient de ne pas être neutre.

1.2 Lors de l'entretien

L'enquêteur doit être le plus impartial possible. Il est bien connu qu'il peut influencer les réponses en fonction de ces caractéristiques physiques ou personnelles, visibles ou perçues par l'interviewé. Dans notre cas, le fait d'être tout juste sortie de la faculté peut bloquer l'enquêté, craignant de ne pas être suffisamment formé. Ce fut d'ailleurs un des prétextes, pour ne pas me recevoir, d'un pharmacien qui déclara : « *Vous devez certainement être plus informé que moi sur le sujet...* ».

De plus, parler un minimum évite, pour les enquêteurs de mettre en évidence certains points de vue et donc d'orienter le discours, d'où l'intérêt de l'entretien non-directif. Dans le cas de notre étude semi-directive, nous avons pu, en posant certaines questions, guider inconsciemment nos enquêtés.

L'entretien s'est déroulé avec l'aide d'un magnétophone permettant de rassembler le plus d'informations comme le délai de réponse mais également les changements d'attitudes difficiles à retranscrire. L'utilisation d'un appareil permet à l'enquêteur d'être plus à l'écoute et de mettre en confiance l'enquêté qui pourra alors se livrer plus facilement. Cependant, certaines personnes interrogées étaient vraisemblablement gênées par ce

magnétophone, bien que nous leur ayons demandé l'autorisation au préalable pour l'utiliser.

Après avoir pris en compte ces limites à nos entretiens, nous pouvons nous centraliser sur la discussion en elle-même. Le cheminement suivi est identique à celui de la partie « Résultats ». Seulement, dans un premier temps, nous tenterons de définir les objectifs professionnels des pharmaciens, ensuite nous aborderons les perceptions des pharmaciens interrogés puis leurs pratiques. Enfin, nous terminerons en proposant diverses mesures afin d'améliorer l'acte de dispensation.

2 Les objectifs professionnels

A priori, on pouvait s'attendre à ce que la technicité et le rôle central de la ciclosporine dans la réussite de la greffe amène les officinaux à s'investir d'avantage. En effet, le pharmacien d'officine, en tant que professionnel de santé, doit veiller à détecter les interactions médicamenteuses, à favoriser l'observance au traitement par ses conseils, son élaboration de plan de prise en collaboration avec le patient. L'adaptation posologique appartient également au champ d'activité du pharmacien d'officine mais est-elle possible dans le cas de la ciclosporine ?

De part ses activités, le pharmacien a un rôle capital dans la prévention du risque de rejet du greffon.

2.1 Analyse des points critiques

La **détection d'interaction** est une étape importante de la validation d'ordonnance et incontournable pour la santé publique. Il est cependant excusable pour un pharmacien d'officine de ne pas les « avoir toutes en tête » mais de grands classiques restent malgré

tout incontournables et ne pas les connaître est impardonnable (voir Partie 1 : 2.3.3). Il est important de veiller aux interactions émanant de co-prescriptions hors centre de greffe ou lors de l'automédication. Ces interactions peuvent échapper à la surveillance de ce centre.

Prenons l'exemple d'un rhumatologue prescrivant un banal anti-inflammatoire suite à une crise d'arthrose. La prise de ce produit est une **contre-indication physiopathologique** formelle car peut entraîner chez ce patient greffé une insuffisance rénale sévère que le pharmacien doit être en mesure de déceler et d'alerter le prescripteur. C'est avant tout un rôle de santé public qu'il doit remplir mais également de sentinelle. Il doit être vigilant par rapport aux pathologies iatrogènes, centraliser les informations qui émanent de divers médecins et alerter l'hôpital en cas de problèmes.

Mais une fois de plus ce travail est difficilement réalisable car le pharmacien n'est pas en mesure d'avoir l'intégralité des traitements. En effet, les banques de données enregistrent, certes les ordonnances que l'on dispense, mais comment faire lorsque le patient se rend dans une autre officine pour une quelconque ordonnance ?

De même, l'**adaptation posologique** est une activité que le pharmacien d'officine doit savoir appliquer. Cependant, elle n'est guère possible car deux éléments importants manquent indéniablement :

- Les résultats biologiques
- Les éléments physiopathologiques pour interpréter ces dosages.

Cependant le dossier suivi patient devrait permettre de juger de la cohérence des posologies en vérifiant systématiquement l'historique des ordonnances.

2.2 Favoriser l'observance

Une récente étude américaine montre que de nombreux greffés rénaux n'observent pas ou mal, leurs traitements immunosuppresseurs. La conséquence, pour certains, est la perte du greffon. En revanche, en France aucunes données jusqu'à présent n'ont été recensées. Il apparaît seulement que pour les pharmaciens interrogés, les patients qu'ils côtoient soient observants puisqu'ils se rendent tous les mois dans la même officine afin de récupérer l'immunosuppresseur en question. Mais quand bien même il ne viendrait pas un mois, le pharmacien n'aurait aucun moyen de s'en rendre compte si ce n'est que de le vérifier dans l'historique du patient. Seulement aucun pharmacien ne fait cette démarche systématiquement, et pourquoi le ferait-il plus pour les immunosuppresseurs que pour d'autres traitements, comme les antirétroviraux par exemple, tout aussi importants. Donc veiller à l'observance d'un traitement signifie pour un pharmacien qu'il doit, tous les mois, faire des recherches dans sa banque de donnée afin de vérifier le passage du malade en question et ce, pour n'importe quel traitement. Or cela demande une grande organisation difficilement réalisable.

Malgré tout, le Pr Marc - Olivier Bitker insiste sur le rôle du pharmacien dans la prévention des rejets : « Le pharmacien tient un rôle essentiel dans la bonne dispensation du traitement, puis, par ses conseils, dans sa bonne observance et donc dans la réussite à long terme de la greffe » (47). Le pharmacien doit donc veiller à cette bonne observance mais également à ce que le patient réalise bien systématiquement ses examens biologiques. Seulement, il n'a aucun moyen de s'en assurer. La ciclosporine est un médicament particulier dont le suivi biologique est indispensable puisqu'en cas de surdosage ce produit peut entraîner une néphrotoxicité ainsi que d'autres symptômes. C'est pourquoi certains pharmaciens interrogés souhaiteraient que figure sur l'ordonnance une mention : « examen sanguin réalisé le... » comme ce que l'on peut voir à propos du ROACCUTANE®. A partir

du moment où la personne est greffée, elle doit se plier à de fréquents examens afin de ne pas mettre la survie du greffon en jeu.

De plus, une étude menée au CHU de Grenoble a mis en évidence que l'observance diminue avec l'ancienneté de la greffe. Le patient manquera plus fréquemment des prises ou les espacera. De même, il se livrera volontiers plus facilement à l'automédication, qu'un patient nouvellement greffé. Le niveau d'information diminuant avec le temps, il est donc indispensable pour le pharmacien d'officine de faire de fréquents rappels, d'avoir un rôle éducatif.

Aussi, le pharmacien adaptera le plan de prise en fonction de l'activité du patient c'est à dire qu'il veillera à faire respecter l'intervalle de douze heures entre chaque prise. Il rappellera également que les T_0 se mesurent juste avant la prise de NEORAL[®] afin de permettre une bonne interprétation des résultats.

Le pharmacien a donc un rôle d'optimisation thérapeutique, il doit tout d'abord éduquer le patient, le responsabiliser et s'assurer que celui-ci réalise bien ces examens. Un ensemble d'étude montrent l'impact clinique de l'investissement du pharmacien dans l'éducation thérapeutique du patient greffé. (48) (49)

Le paragraphe suivant fait état de réalité quant au manque d'investissement de la plus part des sept pharmaciens interrogés. En aucun cas une généralisation à la population entière des pharmaciens d'officine n'est possible et souhaitable car le nombre d'enquêtés est insuffisant.

3 Perceptions des pharmaciens

Nos résultats sur l'acte de dispensation de la ciclosporine en officine font ressortir un **manque d'investissement** de la part des pharmaciens d'officine quant au patient greffé et son traitement. Le niveau d'information et de confiance est insuffisant lors de la dispensation de ciclosporine. Un profond changement est souhaitable. Le nombre peu important de patient et le suivi hospitalier sont responsables de ce triste bilan.

3.1 Dispersion des patients

Ces pharmaciens n'ont généralement qu'un voire deux patients greffés tout au plus dans leur clientèle. Cela représente une part de marché peu importante. Il n'est donc pas rentable d'investir autant de temps sur ce type de produit, comme notamment vérifier que le patient vient bien tous les mois.

De plus, ce genre d'ordonnance nécessite un certain temps de préparation indispensable, puisque le pharmacien doit procéder avant que le patient reparte avec son traitement à une validation d'ordonnance (voir Partie 1 : 3.1.1). Du temps est également nécessaire afin de se remémorer les principales caractéristiques de ce produit dispensé une à deux fois par mois tout au plus. Cela représente donc un investissement pour dispenser à l'optimum d'où un certain manque à gagner.

En revanche, s'impliquer dans un système de collaboration entre professionnels de santé permet au pharmacien d'actualiser ces connaissances. Un échange d'informations entre personnes complémentaires et spécialisées dans un domaine est indispensable afin de sécuriser un tel traitement. Le fait de s'investir dans ce genre de pathologie permet une revalorisation de la profession ainsi qu'une montée en puissance du rôle de pharmacien. Mais encore faut-il avoir tous les éléments à disposition...

3.2 Un suivi hospitalier

Au cours de ces entretiens, la majorité des pharmaciens interrogés a souligné le fait que « *le patient greffé connaît bien son traitement et qu'il est suivi à l'hôpital* ». Ainsi, ils reconnaissent ne pas donner de conseils ou expliquer le traitement pour les mêmes raisons. Pourquoi le feraient-ils alors que « *c'est bien fait à l'hôpital* » ? On se rejette en quelque sorte les responsabilités. Ils banalisent l'acte de dispensation en se sentant peu impliqués. Le suivi hospitalier représente une sécurité, les contrôles ayant été fait précédemment. A aucun moment ils tentent de s'investir dans la dispensation. Mais quand bien même ils le désireraient, le manque d'information concernant l'intégralité des traitements et le dossier patient serait un obstacle indéniable à un vrai travail de qualité.

4 Les pratiques des pharmaciens d'officine

4.1 Intégralité du traitement

Sur le plan législatif, nous avons vu précédemment que la prescription de ciclosporine est réglementée. En effet, l'instauration de ce traitement est conduit à l'hôpital par un spécialiste. L'ordonnance est généralement valable six mois mais peut être renouvelée par un médecin généraliste auquel le patient aura présenté sa première ordonnance. Il en va de même pour la délivrance du produit, elle ne pourra se faire à partir de l'ordonnance du généraliste que si le patient présente au pharmacien sa Prescription Initiale Hospitalière (PIH). Or c'est rarement le cas.

Mais le problème ne se résume pas uniquement à la rédaction des ordonnances. Le patient doit avoir en permanence sur lui l'ensemble de ses traitements, où qu'il aille. Ceci est d'autant plus indispensable s'il va acheter n'importe quel médicament en vente libre. Il

doit être en mesure d'expliquer la totalité de sa consommation médicamenteuse. En effet, la validation d'une ordonnance de NEORAL[®] ne peut se faire que si l'on a les antécédents du patient, les dosages sanguins de la ciclosporine représentés par les T₀ mensuels ainsi que l'ensemble des traitements. Or, l'intégralité des traitements n'est pas disponible de façon systématique. Il n'est pas rare de voir un patient arriver à la pharmacie avec une ordonnance comportant uniquement :

« NEORAL[®] 100 mg × 2

QSP 1 mois, AR 6 mois », par exemple.

Que faire avec une telle ordonnance si ce n'est que sortir « bêtement » la boîte du dit médicament du tiroir et faire ensuite la facturation, comme pour n'importe quel autre produit ? C'est pourquoi, le pharmacien doit avoir en sa possession la totalité des traitements du patient et de préférence sur la même ordonnance afin de détecter et de gérer les interactions, de prévenir les effets indésirables. Ces éléments sont retrouvés dans le dossier patient dont la section suivante en illustre les grandes lignes.

4.2 Le dossier patient

Aucune validation d'ordonnance n'est possible sans dossier patient, or c'est ce qui est fait jusqu'à présent. On ne peut faire un travail de qualité sans cet outil indispensable. De ce fait, et aux yeux de tous, la pharmacie ne représente qu'un relais où l'on nous fournit notre immunosuppresseur, nous évitant ainsi de nous déplacer jusqu'à l'hôpital. On observe alors une banalisation de la dispensation qui est due certes, au manque d'investissement de la part de ces professionnels de santé mais en ont-ils les moyens ? Il est vrai que le dossier patient n'est pas disponible actuellement en pharmacie de ville et manque de façon indéniable lors de cette validation d'ordonnance. Ce manque d'informations provient du fait qu'il s'agit de patients suivis à l'hôpital et qui vont chercher leur traitement en ville. En

ayant peu d'informations le pharmacien de ville ne peut s'investir d'avantage, il n'en a pas les moyens. Le dossier patient devrait donc être disponible dès que nécessaire et pas seulement à l'hôpital puisque l'on assiste de plus en plus à des sorties de la réserve hospitalière. Or si ces médicaments étaient jusqu'à présent à l'hôpital, l'une des raisons évoquées est qu'ils nécessitent un suivi particulier alors qu'on nous donne les moyens de prouver nos compétences...

Dans un dernier paragraphe, nous tenterons d'émettre diverses propositions pour parfaire à une dispensation idéaliste et de qualité.

5 Diverses propositions pour une dispensation de qualité

Nous avons vu précédemment que l'acte de dispensation nécessite des "outils" indispensables pour un travail de qualité. Devant l'impossibilité d'obtenir ces divers éléments, trois propositions ont été formulées.

La première proposition concerne la mise à disposition d'un **support d'aide à la délivrance** reprenant l'ensemble des traitements du patient, validé et mis à jour uniquement par les médecins, ainsi qu'une liste détaillée d'interactions aussi bien alimentaires que médicamenteuses. Cette fiche résumée serait à la disposition des malades et des professionnels de santé. Elle servirait lors de l'automédication chez ces patients greffés avec bien sûr l'avis de son pharmacien, mais également afin de valider les ordonnances. Comme pour l'ensemble des traitements, les patients devraient porter cette fiche sur eux.

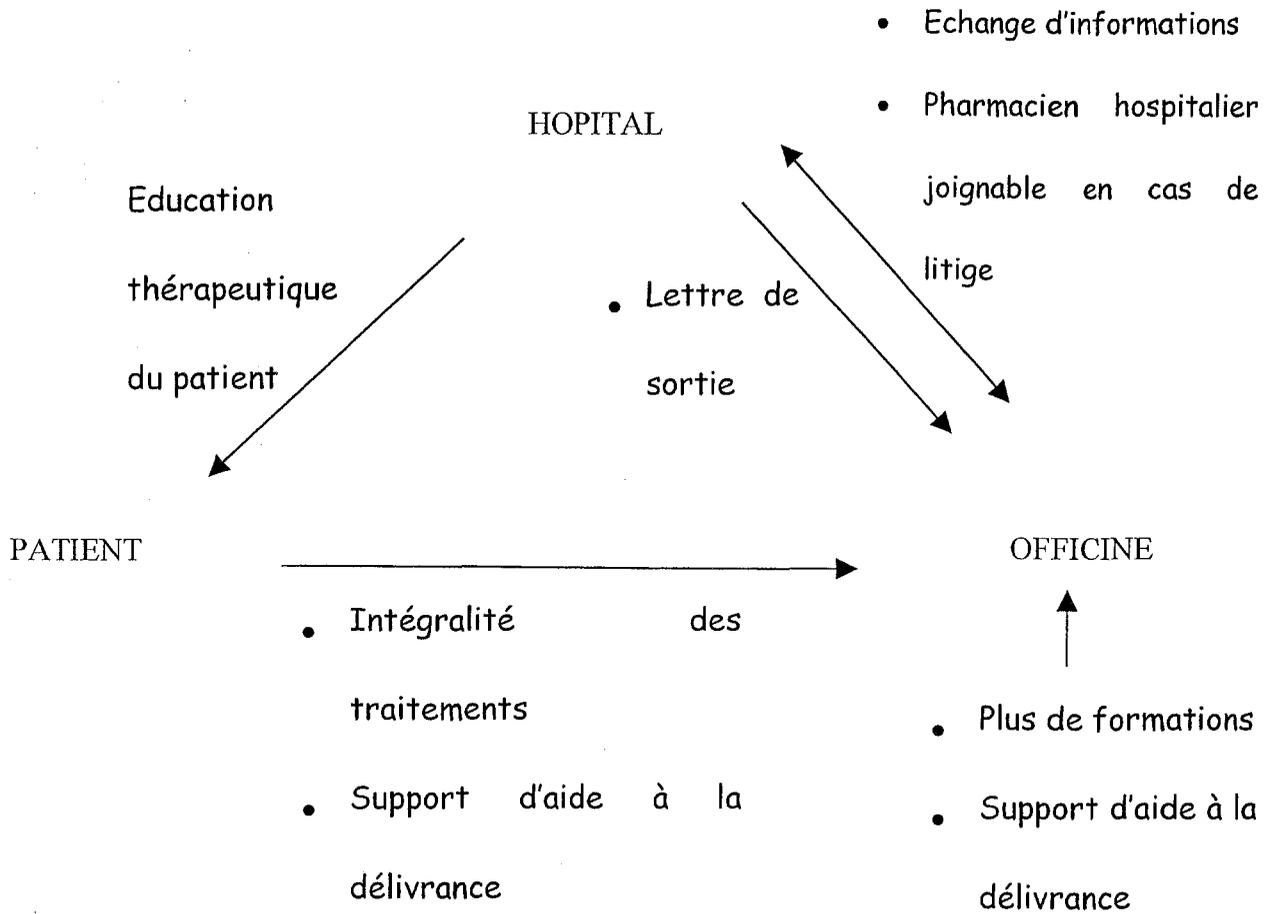
La seconde proposition viserait à renforcer la **formation continue**. Pour se tenir informé des nouveautés, le pharmacien doit s'engager dans une démarche d'actualisation

continue de ses connaissances s'il souhaite défendre son monopole d'exercice. Ceci demande un investissement personnel non négligeable mais incontournable pour la santé publique.

Enfin, l'amélioration de la communication entre professionnels de santé semble être l'atout majeur pour une dispensation de qualité. La mise en place d'une **collaboration entre la ville et l'hôpital** avec un **pharmacien référent** à l'hôpital représente un élément incontournable pour l'optimisation de la dispensation de la ciclosporine. La présence de ce pharmacien référent, sorte de médiateur, servirait en fait de passerelle entre ces deux mondes différents mais complémentaires. Joignable à tout moment par les officinaux en cas de litige, ce pharmacien sécuriserait le patient en répondant directement à nos questions par téléphone, fax ou Internet selon le degré d'urgence. Cette collaboration permettrait également un transfert de savoir, la circulation d'éléments indispensables à une dispensation de qualité et ce, dans les deux sens. En effet, il serait possible, si les officinaux le désirent, de leur envoyer les résultats des validations d'ordonnances que le pharmacien hospitalier réalise dans le service de néphrologie. Ces validations, servant de formations approfondies, constitueraient de véritables cas cliniques puisqu'elles seraient destinées aux pharmaciens dont le patient est concerné. Mais la validation d'ordonnance ne pouvant se faire sans dossier patient, il serait également souhaitable que ce dossier figure sur un support semblable à la carte vitale ou sur une fiche cartonnée. Le patient l'aurait en permanence sur lui. Ainsi, il pourrait le présenter à chaque venue dans une officine. De même, l'intégralité des traitements manquant de façon indéniable, l'hôpital pourrait envoyer une lettre de sortie rédigée par les externes en pharmacie. Cette lettre serait accompagnée de la totalité des traitements pour chaque patient quittant le service de néphrologie.

Ce relais entre l'hôpital et l'officine permettrait ainsi au pharmacien de relever le challenge de la dispensation de ciclosporine.

Schéma de la collaboration ville-hôpital



THESE SOUTENUE PAR : Anne MAZZONE

TITRE : Dispensation de ciclosporine : perceptions, pratiques et attentes des pharmaciens d'officine.

Conclusion

La transplantation d'organes solides fait partie de l'arsenal thérapeutique permettant de suppléer à l'insuffisance fonctionnelle chronique de nombreux organes, tel le rein. Cette technique a pu prendre son essor grâce à la connaissance des techniques d'immunosuppression et au développement de thérapeutiques spécifiques.

Aussi, seule une immunosuppression ciblée, avec notamment l'utilisation de **ciclosporine**, permet d'éviter les rejets. Cependant, la technicité de ce produit fait qu'il est difficile à manier et impose une stratégie thérapeutique et un suivi adaptés. Au moment de sa mise sur le marché, la ciclosporine était réservée à l'hôpital et de ce fait utilisée par des spécialistes. Sa sortie de la réserve hospitalière en novembre 1999 impose une profonde remise en question concernant la dispensation de cet immunosuppresseur par les officinaux. L'objectif de ce travail est d'opérer un état des lieux de la dispensation actuelle de la ciclosporine par les pharmaciens officinaux.

Nous avons développé une analyse de cette dispensation sur la base d'une approche qualitative. Sept entretiens semi-directifs ont été réalisés auprès de pharmaciens de la région grenobloise impliqués dans la dispensation de la ciclosporine. Ce type d'approche vise à décrire de manière exhaustive l'ensemble des positions des acteurs ciblés par rapport à cet acte de dispensation. Trois axes de réflexion ont été investigués : 1) les perceptions qu'exprime le professionnel vis-à-vis du patient greffé et de sa thérapeutique, 2) la pratique

quotidienne de dispensation de la ciclosporine, 3) les attentes des officinaux face à la mise en place de cette dispensation.

Les résultats principaux que nous observons sont les suivants :

- un manque de motivation et d'investissement des professionnels interrogés par rapport au patient greffé ;
- une pratique de dispensation sous-optimale ;
- des attentes peu explicites et essentiellement suscitées par l'enquêtrice.

Ainsi, trois propositions sont faites.

La première concerne la mise à disposition d'un support d'aide à la délivrance reprenant l'ensemble des traitements du patient ainsi qu'une liste détaillée d'interactions aussi bien alimentaires que médicamenteuses.

La seconde proposition viserait à renforcer la formation continue. Pour se tenir informé des nouveautés, le pharmacien doit s'engager dans une démarche d'actualisation continue de ses connaissances s'il souhaite défendre son monopole d'exercice. Ceci demande un investissement personnel non négligeable mais incontournable pour la santé publique.

Enfin, l'amélioration de la communication entre professionnels de santé semble être l'atout majeur pour une dispensation de qualité. La mise en place d'une collaboration entre **la ville et l'hôpital** avec un **pharmacien référent** à l'hôpital représente un élément incontournable pour l'optimisation de la dispensation de la ciclosporine.

La profession de pharmacien n'est pas seulement centrée sur la « distribution » de médicaments comme celle d'un banal grossiste répartiteur... Elle consiste en la mise en sécurité du patient et l'optimisation des traitements qui lui sont prescrits. Ce travail

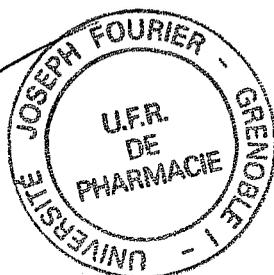
nécessite des connaissances solides en termes de pharmacie clinique et des capacités de communication devant permettre d'éduquer le patient et de l'amener à l'observance la plus stricte de son traitement. C'est le challenge qui est à relever par le pharmacien d'officine, dans tous les domaines de la thérapeutique qui appartiennent à son monopole.

« Tout doit concourir à ce qu'un bien inestimable, le greffon, obtenu par la générosité humaine, soit conservé comme un trésor... » (12)

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 23 septembre 2002.

LE DOYEN



LE PRESIDENT DE THESE

BIBLIOGRAPHIE

1. **Thervet E. Legendre Ch.** Les traitements immunosuppresseurs dans les transplantations d'organes solides. La lettre du pharmacologue, Novembre 1998 ; Volume 12 – n°9 : p198 - 203.
2. Greffes d'organes : généralités et méthodes. Quelques chiffres clés et leur contexte. Source officielle des établissements français des greffes. 2000
3. www.transplantation.net
4. Inspection générale des affaires sociales. Enquête sur la dialyse rénale. Rapport n°94. 092. IGAS 1992 ; p206.
5. **Hillon P. Le Jeune, Aubert P.** *Thérapeutique. De la physiopathologie au traitement.* P28. Edition Frison Roche.
6. **Roitt. Brostoff. Male.** *Immunologie.* P346-347. 4^{ème} édition. Edition De Boeck et Larcier.
7. **Haagsma EB. et al.** Increased Cancer Risk after Liver Transplantation : A population Based Study. *J Hepatol* 2001 ; 34 : 84-91.
8. **Stocco J.** Immunosuppression et transplantation. Fiche technique du Comité d'Education Sanitaire et Sociale de la Pharmacie Française (CESSPF), Octobre 1999.
9. **Richard A. Goldsby. Thomas J. Kindt. Barbara A. Osborne.** *Immunologie. Le cours de Janis Kuby.* Edition Dunod, Paris, 2001 ; p 307-527.
10. **Halloran PF.** The immune response to an organ transplant. The handbook of transplant immunology. *MedSci Publication* 1995 ; 23-55.
11. **Brazier M., Calop J., Dine T., Gimenez F., Tchiakpé L.** *Pharmacie clinique et thérapeutique.* P 1032 –44. Edition Masson. Paris. 2000.

12. The drug monitor : Cyclosporine. Adresse internet :
<http://home.eznet.net/~webtent/cyclosporine.html>
13. **Stocco J.** La ciclosporine. Fiche technique du Comité d'Education Sanitaire et Sociale de la Pharmacie Française (CESSPF), Novembre 1999
14. Monographie NEORAL. RCP p 83-96.
15. **Holt D.W., Johnston A.** Cyclosporine microemulsion. A guide to usage and monitoring. *Biodrugs* 1997; 7: 175-97.
16. www.newswire.ca
17. **Aulagner G., Calop J.** *Incompatex. Guide des interactions médicamenteuses et des contre-indications*, 10^{ème} édition. Ed SEMP.
18. Grapefruit Juice and Medications. Adresse internet :
<http://umcnews.com/askthepharmacist/grapefruitjuice.html>
19. **Barone G., Gurley B., Ketel B., Abul-ezz S.** Herbal supplements : A Potential for Drug Interactions in Transplant Patients. *Transplantation* 2001; 71: 239-241.
20. E-santé - fiche pratique : Plantes : Attention au Millepertuis. Adresse internet : <http://www.e-santé.net>
21. **Cockburn I., Gotz E., Gulich A., Krupp P.** An interim analysis of the on-going long-term safety study of cyclosporine in renal transplantation. *Transplant proc* 1988; 20 :519-29.
22. **Mihatsch MJ, Thiel G, Ryffel B.** Renal side effects of cyclosporine A with special reference to autoimmune diseases. *Br J Dermatol* 1990 ; 122 Suppl 36 : 101-15.
23. **Mason J.** The pathophysiology of cyclosporine in man and animals. *Pediatr Nephrol* 1990 ; 4 : 554-74

24. **Mason J.** The pathophysiology of cyclosporine in man and animals. *Pediatr Nephrol* 1990 ; 4 : 686-704.
25. **Vaziri ND., Liang K., Azad H.** Effect of Cyclosporine on HMG-CoA reductase, Cholesterol 7 alpha-hydroxylase, LDL Receptor, HDL Receptor, VLDL Receptor and Lipoprotein Lipase Expression. *J Pharmacol Expert Ther* 2000; 294: 778-83.
26. **Zenke G, Baumann G, Wenger R, Hiestand P, Quiesnaux v, Andersen E, Schreirer MH.** Molecular mechanisms of immunosuppression by cyclosporins. *Ann N Y Acad Sci* 1993 ; 685 : 330-5.
27. **Faulds D, Goa KL, Benfield P.** Cyclosporin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic *properties, and therapeutic use in immunoregulatory disorders.* *Drugs* 1993 ; 45 (6) : 953-1040.
28. **Snyder SH, Sabatini DM.** Immunophilins and the nervous system. *Nature Med* 1995 ; 1 (1) : 32-7.
29. **Noble S, Markham A.** Cyclosporine. A review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (NEORAL®). *Drugs* 1995 ; 50 (5) : 924-41.
30. **Frei UA., et Al.** On behalf of the International Sandimmun Neoral Study Group. Randomized, double-blind, one-years study of the safety and tolerability of cyclosporine microemulsion compared with conventional cyclosporine in renal transplantation patients. *Transplantation* 1998 ; 65 : 1455-60.
31. **Kahan BD, Shaw LM, Holt D, Grevel J, Johnston A.** Consensus document : Hawk's Cay meeting on therapeutic drug monitoring of cyclosporine. *Clin Chem* 1990 ; 36 : 1510-6.

32. **Fahr A.** Cyclosporine clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1993 ; 24 : 472-95.
33. **Humbert H, Vernillet L, Cabiac MD, Barradas J, Billaud E.** Influence of different parameters for the monitoring of cyclosporine. *Transplant Proc* 1990 ; 22 : 1210-5.
34. **Kovarik JM, Mueller EA, Van Bree JB, Tetzloff W, Kutz K.** Reduced inter- and intraindividual variability in cyclosporine pharmacokinetics from a microemulsion formulation. *J Phar Sci* 1994 ; 83 : 444-6.
35. **Kovarik JM, Mueller EA, Van Bree JB, Fluckiger SS, Lange H, Schmidt B, Boesken WH, Lison AE, Kutz K.** Cyclosporine pharmacokinetics and variability from a microemulsion formulation- A multicenter investigation in kidney transplantation patients. *Transplantation* 1994 ; 58 : 658-63.
36. **Megerlin F.** L'acte pharmaceutique. Réflexions juridiques pour une refondation intellectuelle et éthique. *Bulletin de l'ordre*, juillet 2002 ; n°375 : 273-281.
37. **Allenet B., Brudieu E., Calop J.** Proposition d'un algorithme de validation de la prescription médicamenteuse. *Actualités pharmaceutiques*, Juin 2002 ; n°409 : 6-9.
38. **Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS).** Fiche pratique pour les patients sur les médicaments : NEORAL®- SANDIMMUN®. Octobre 1999.

39. **Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS).** Nouvelles modalités de prescription, dispensation et prise en charge des spécialités à base de ciclosporine. Octobre 1999.
40. **Demarti Ch., Gogien E.** Médicaments hospitaliers : quand la ville prend le relais. *L'officiel*, Mars 2000 ; n°67 : p 4 – 6.
41. Les antirétroviraux en officine. *Les nouvelles pharmaceutiques*, 16 octobre 1997 ; n°140 : p3-4.
42. La ciclosporine, sortie de la réserve hospitalière : un an après...*Les nouvelles pharmaceutiques*, 15 février 2001 ; n°210 : p 3-4.
43. **Witte E., Chauvelot F., Allenet B., Calop J., Figari G.** Evaluation de la dispensation des antirétroviraux en officine de ville. Application à la région grenobloise. *Bulletin de l'ordre*, avril 2001 ; n°370 : p 140-145.
44. **Berthier N.** Les techniques d'enquête. Méthode et exercices corrigés. Armand Colin. Paris. Juin 1998 : p 12-13 ; p 23-24 ; p 35 ; p 38-39 ; p 52-53 ; p 57.
45. **Ghiglione R. Matalon B.** Les enquêtes sociologiques. Mars 1999 : p 65.
46. **Davies EA, Gupta S.** A survey on cyclosporine prescribing and dispensing practices. *Nephrol news issues 2000* ; 14 (6) : S7-10.
47. Transplantation rénale : L'observance des traitements est capitale. *Les nouvelles pharmaceutiques*, 06 mai 1999 ; n°174 : p8-9.
48. **Chisholm MA, Mulloy LL, Jagadeesan M, Dipiro JT.** Impact of clinical pharmacy services on renal transplant patient compliance with immunosuppressive medication. *Clin transplant 2001* ; 15 (5) : 330-6.

49. **Partovi N, Chan W, Nimmo CR.** Evaluation of a patient education program for solid organ transplant patients. *Can J Hosp Pharm* 1995 ; 48 (2) : 72-8.

ANNEXES

Annexe 1

Interactions médicamenteuses observées avec la ciclosporine (14) (17)**➤ Associations déconseillées :**

- Melphalan (à forte dose) : immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération, particulièrement avec les globulines antilymphocytaires, et de détérioration importante de la fonction rénale (synergie des effets néphrotoxiques des deux substances)
- Erythromycine : augmentation des concentrations circulantes de ciclosporine et de la créatininémie par inhibition du métabolisme hépatique de la ciclosporine.
- Nifédipine : risque d'addition d'effets indésirables à type gingivopathie. Utiliser un autre antihypertenseur.
- Diurétiques hyperkaliémiants (sauf en cas d'hypokaliémie) : hyperkaliémie potentiellement létale, surtout lors d'insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants).
- Sels de potassium : hyperkaliémie potentiellement létale, surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants).

➤ Association nécessitant des précautions d'emploi :

- Amiodarone : augmentation des concentrations circulantes de ciclosporine par diminution de son métabolisme hépatique avec risque d'effets néphrotoxiques. Diminuer la posologie de ciclosporine et contrôler la fonction rénale. Doser les concentrations sanguines de ciclosporine et adapter la posologie pendant le traitement par l'amiodarone et après son arrêt.

- Antagonistes du calcium (décrit pour la nicardipine, le diltiazem, le vérapamil) : augmentation des concentrations circulantes de ciclosporine par inhibition du métabolisme hépatique. Diminuer la posologie de ciclosporine et contrôler la fonction rénale. Doser les concentrations sanguines de ciclosporine et adapter la posologie pendant le traitement et après son arrêt.
- Colchicine : augmentation des effets indésirables neuromusculaires de la colchicine. Surveillance clinique et biologique (dosage des CPK). Ne pas dépasser quelques jours de traitement par la colchicine.
- Inducteurs enzymatiques : anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone) ; rifabutine ; rifampicine ; griséofulvine. Par extrapolation à partir de l'association rifampicine + ciclosporine : baisse des concentrations circulantes de ciclosporine avec diminution de son efficacité pendant l'association (augmentation de son métabolisme hépatique). Inversement, élévation des concentrations de ciclosporine après l'arrêt de l'inducteur. Augmenter les doses de ciclosporine sous contrôle des concentrations sanguines. Réduire la posologie après l'arrêt de l'inducteur.
- Inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (simvastatine, atorvastatine, cérivastatine) : risque majoré d'effets indésirables (dose dépendant) à type de rhabdomyolyse par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant. Surveillance biologique et adaptation de la posologie de l'hypocholestérolémiant ou utilisation d'une autre statine.
- Fluconazole, itraconazole et kétoconazole : augmentation possible des concentrations circulantes de ciclosporine (inhibition du métabolisme hépatique de la ciclosporine) et de la créatininémie. Contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines de ciclosporine et adaptation éventuelle de la posologie.

- Macrolides et apparentés (clarithromycine, josamycine, midécamicine et roxithromycine) : augmentation des concentrations circulantes de la ciclosporine et de la créatininémie par inhibition du métabolisme hépatique de la ciclosporine (décrit pour l'érythromycine, la josamycine et la roxithromycine). Contrôle strict de la fonction rénale. Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine et adaptation éventuelle de la posologie pendant l'association et après l'arrêt.
- Méthotrexate : Augmentation de la toxicité du méthotrexate et de la ciclosporine avec augmentation de la créatininémie : diminutions réciproques des clairances des deux médicaments. Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine et de méthotrexate et adaptation éventuelle de la posologie pendant l'association et après l'arrêt.
- Lanréotide, octréotide : baisse des concentrations circulantes de ciclosporine (diminution de l'absorption intestinale de la ciclosporine). Augmenter la posologie de ciclosporine sous contrôle des concentrations sanguines et réduire la posologie après l'arrêt du traitement par le lanréotide ou l'octréotide.

➤ **Association à prendre en compte :**

- Aminosides : augmentation de la créatininémie plus importante que sous ciclosporine seule (synergie des effets néphrotoxiques des deux substances)
- Amphotéricine B (voie IV) : augmentation de la créatininémie plus importante que sous ciclosporine seule (synergie des effets néphrotoxiques des deux substances)
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé.
- Azathioprine : majoration de l'immunodépression avec risque accru d'infections et de lymphoprolifération.
- Cimétidine ≥ 800 mg/j : augmentation des concentrations circulantes de ciclosporine (inhibition du métabolisme de la ciclosporine) avec risque d'effets néphrotoxiques.
- Cytotoxiques : immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération, particulièrement avec les globulines antilymphocytaires.
- Diurétiques thiazidiques : risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des concentrations circulantes de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée.
- Globulines antilymphocytaires : immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.
- Méthylprednisolone (voie IV) : Augmentation possible des concentrations circulantes de ciclosporine et de la créatininémie. Mécanisme invoqué : diminution de l'élimination hépatique de la ciclosporine.
- Prednisolone (et par extrapolation, autres corticoïdes) : augmentation des effets des corticoïdes : aspect cushingoïde, réduction de la tolérance aux glucides (diminution de la clairance des corticoïdes)

- Triméthoprime (seul ou associé) :

-Par voie orale : augmentation de la créatininémie avec diminution possible des concentrations circulantes de ciclosporines.

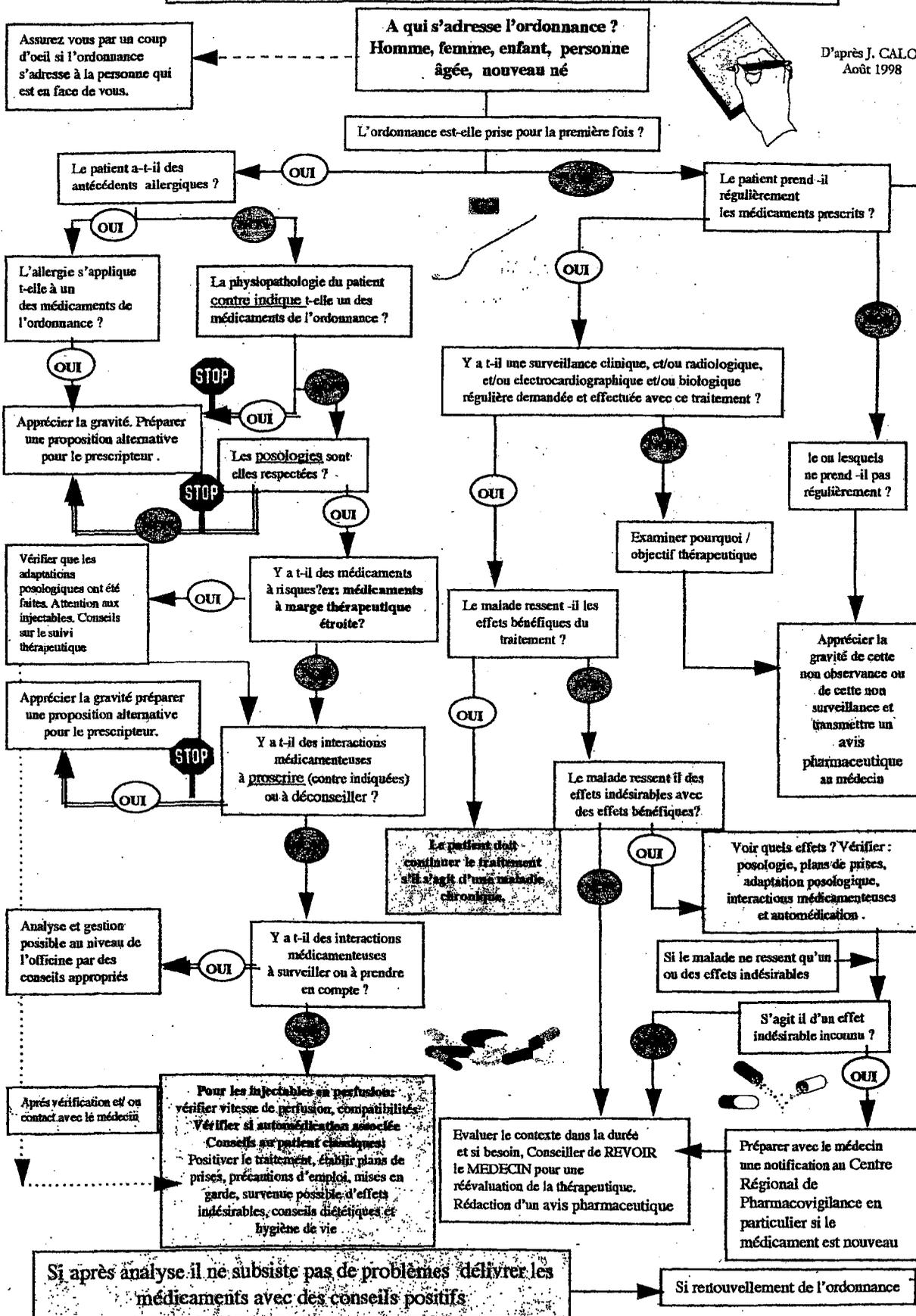
-Par voie IV : La diminution des concentrations circulantes de ciclosporine peut être très importante avec disparition possible du pouvoir immunodépresseur.

- Vaccins vivants atténués : risque de maladie généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Liste des vaccins concernés : BCG, vaccin poliomyélite per-os, rougeole, oreillons, antivariolique, fièvre jaune.

En revanche les vaccins suivants sont autorisés : grippe, VHB, tétanos.

Annexe 2. Algorithme de validation d'ordonnance par J. Calop

ALGORITHME DE VALIDATION DE L'ORDONNANCE



D'après J. CALO
Août 1998

Annexe 3

Guide d'entretien

1- Identifier la pratique courante :

Comment les pharmaciens procèdent lors de la dispensation, quels sont les problèmes rencontrés ?

2- Identifier les problèmes, les besoins au travers du questionnaire**3- Qu'attendez-vous de l'hôpital ?**

Que pensez-vous d'un pharmacien référent ?

Sous quelle forme voulez vous voir développer une collaboration ? (e-mail, téléphone, fax...)

4- Dresser le profil du pharmacien :

- âge ou année de diplôme
- sexe
- participation à un groupement d'achat

5- Dresser le profil de la pharmacie :

- Situation géographique (ville ou campagne)
- Type de clientèle
- CA
- Nombre d'ordonnance/ jour



QUESTIONNAIRE CONCERNANT LA DISPENSATION DE CICLOSPORINE✓ **Aspect général**

- 1- Avez vous des patients sous ciclosporine ?
- 2- Combien avez vous de patients transplantés ?
- 3- Quelle greffe ont-ils subit ?

✓ **Lors de la délivrance au comptoir : la dispensation**

❖ Concernant le patient

- 4- Est-il habitué à se servir dans la même pharmacie ?
- 5- Est-il observant ?

❖ Concernant l'état physiopathologique du patient

- 6- Quelles sont les informations que vous avez besoin ?

-L'historique médical ?

-Les antécédents du patient ?

-Les pathologies associées ?

-Les résultats biologiques ?

❖ Concernant la prescription

-Quelles informations aimeriez vous voir figurer sur l'ordonnance ? Le reste du traitement immunosuppresseur (CELLCEPT®, IMUREL®, CORTANCYL®) ?

-Les traitements associés ?

- 7- Les ordonnance présentées sont-elles toujours des Prescriptions Initiales Hospitalières (PIH) ?

8- Dans le cas contraire, la prescription du généraliste est-elle toujours accompagnée de la PIH datant de moins de 6 mois ?

9- Vérifiez-vous les posologies dans le VIDAL ?

❖ Concernant l'information au patient, les conseils

10- Etes- vous sollicité par les patients ?

11- De quelle manière ?

12- Donnez-vous des conseils aux patients ?

13- Si oui, les quels ?

14- Comment gérez-vous les interactions médicamenteuses ?

15- Avez vous besoin de prendre contact avec le médecin ?

16- Etes vous en relation avec le service de néphrologie du CHU

❖ Concernant la ciclosporine

17- Vous estimez-vous assez informer sur la ciclosporine ?

18- Dans le cas contraire que souhaiteriez vous connaître ?

19- Quels sont ces principaux effets indésirables ?

20- Pouvez vous citer une méthode de suivie de la ciclosporine ?

21- Pouvez vous citer des exemples d'interactions, quelles soient médicamenteuses ou alimentaires ?

✓ **Collaboration ville hôpital**

22- Que pensez-vous du rôle de pharmacien de ville dans la délivrance de ciclosporine ?

23- Pensez-vous qu'une collaboration ville hôpital soit souhaitable dans lequel un pharmacien référent du service de néphrologie pourrait répondre à toutes vos attentes ?



Grenoble le 20 Novembre 2001

Madame, Monsieur,

**SERVICE DE
NÉPHROLOGIE**
Pr P. Vialtel
Chef de Service

Pr D. Cordonnier
Dr F. Bayle
Dr P. Zaoui
Dr J. Maurizi
Dr B. Janbon

Secrétariats
Chef de service
04 76 76 54 60
Néphrologie :
04 76 76 55 17
Transplantations
04 76 76 54 60
Hémodialyse :
04 76 76 54 47
Secrétariat Pr Cordonnier
04 76 76 55 23

Cadres Infirmiers
Néphrologie (3^e) :
04 76 76 57 40
Hémodialyse (14^e) :
04 76 76 57 24

Hôpital de jour
04 76 76 51 18

Urgences de 17 h à 8 h
04 76 76 52 15

Fax Pr Cordonnier et
secrétariat Transplantation
04 76 76 52 63
Fax Pr Vialtel
04 76 76 56 13
Fax Hospitalisation (3^{ème} étage)
04 76 76 88 63
Fax Hémodialyse (14^{ème} étage)
04 76 76 51 48

Hôpital Michallon

Dans le cadre de la prise en charge pharmaceutique des patients transplantés rénaux ambulatoires, nous pensons que l'intérêt de la mise en place d'un réseau ville-hôpital mérite d'être évalué. Anne MAZZONE, étudiante en 6^{ème} année de Pharmacie, Option Officine, prépare actuellement sa thèse d'exercice sur ce thème.

Nous avons bien conscience que ce travail ne peut aboutir que si les différentes parties prenantes sont consultées. C'est pourquoi nous souhaiterions réaliser une série d'entretiens avec des Pharmaciens d'Officine, d'une durée approximative de 30 à 45 minutes, au cours desquels seraient abordées en particulier, leur expérience de dispensation de la ciclosporine et l'intérêt qu'ils portent à un réseau ville-hôpital (type de collaboration, partage d'informations, support ...).

Anne MAZZONE prendra contact avec vous prochainement par téléphone, et, si vous l'acceptez, conviendra avec vous d'une date pour l'entretien.

Nous vous remercions par avance de l'intérêt que vous porterez à ce travail qui a pour unique objectif de tendre vers la qualité des traitements dispensés aux patients, grâce au rapprochement de nos pratiques professionnelles.

Nous vous prions de croire, cher collègue, en l'expression de nos sentiments les meilleurs.

Pr P. VIALTEL
(service de Néphrologie)

Dr T. ROMANET
(Département Pharmacie du CHU)

Dr B. ALLENET
(Laboratoire de Pharmacie Clinique/
Faculté de Pharmacie)

Annexe 5

Interview de Mr. C :

17 décembre 2001, d'une durée de 30 min environ

Année de diplôme : 74

CA : 1.22M d'euros soit 8 MF

Quartier résidentiel, petit centre commercial.

- A.M : Comment vous procédez donc lors de la dispensation.

- B.C : On en fait pas tous les mois de ça donc on va prendre nos notes tranquillement donc on commande la ciclo parce qu'on ne l'a pas, donc on se replonge dans nos notes c'est à dire d'abord on vérifie si les ordos sont correctes car il s'agit de prescription initiale hospitalière donc on va regarder ça, on a l'ordo mais on connaît pas le produit parce que c'est la première fois donc on va regarder sur le Vidal tout ce qui est E.I, etc... ou pire s'il y a un problème on essaie de joindre le médecin à l'hôpital qui s'occupe du patient mais neuf fois sur dix on ne le joint pas car c'est assez clair en plus souvent les patients ont l'habitude du traitement car ils ont été briffés avant la sortie je pense mais là où il faut surveiller c'est quand ils ont des traitements annexes donc là on leur dit toute façon au niveau des interactions s'il y en a et puis il faut les briffer au niveau de l'observance et puis des prises et éventuellement des associations à éviter. Donc même quand ils s'automédiquent il faut qu'ils téléphonent.

- A.M : Qu'est ce que vous aimeriez avoir avec cette ordo là pour vous aider à la dispensation ?

- B.C : ...on aimerait avoir le nom de la personne responsable au niveau du milieu hospitalier mais écrit clairement : nom et le n° de téléphone, et là c'est les fameux réseaux ville hôpital ou alors une adresse internet

- A.M : Donc par téléphone ou par mails ?

- B.C : oui par téléphone c'est plus rapide mais si c'est par mail ça peut se faire aussi

- A.M : Concernant l'état physiopathologique du patient, vous aimeriez avoir quoi ?

- B.C : On le connaît parce qu'ils sont clients chez nous

- A.M : Tout ce qui est antécédents, pathologies associées...

- A.M : Les résultats biologiques ?

- B.C : Ils sont toujours intéressants... Il y a le dosage des médicaments dans le sang mais est ce que c'est à nous de fixer le... moi je ne connais les dosages de la ciclosporine dans le sang mais si on avait une fourchette des dosages sur une petite fiche par ex que le malade il a, il faut que le taux de ciclosporine soit entre X et Y par ex à ce moment là il faudrait avoir un contact par téléphone avec la personne qui s'occupe du malade.

- A.M : Concernant le reste du traitement immunosuppresseur ?

- B.C : Il nous le faut c'est hyper important, puis il nous faut aussi sa thérapeutique complète qui est liée à sa greffe parce qu'il va prendre d'autres médicaments il va aller chez d'autres médecins donc on veut savoir si ça ne va pas interagir. Il faut qu'on soit au courant du dossier malade.

- A.M : Concernant la formation patient, les conseils, vous arrive t'il d'être sollicité ?
- B.C : Pour les conseils ? Non quand on a un médicament comme ça il ne faut pas les assaillir, jamais on donne les principales erreurs à éviter, s'il faut être observant, on le dit puis après on laisse venir. S'il y a des problèmes « j'ai mal à l'estomac, admettons machin quand je prends ci quand je prends ça etc.... »
- A.M : Donc vous ne les mettez pas en garde dès le début ?
- B.C : Non, on les met en garde pour des trucs majeurs on ne va pas leur dresser une liste comme ça car ils ne vont pas prendre leur traitement. Faut faire attention à ça. Si vous voulez qu'ils soient observants vous n'avez pas intérêt à leur dresser une liste comme ça d'effets indésirables. Il faut prendre dans le groupe un effet indésirable et les effets les plus importants...et lui dire vous risquez d'avoir si d'avoir ça ce n'est pas grave et quand il va arriver « a ben tient j'ai la bouche sèche » je sais pas je dis n'importe quoi « et bien c'est normal car des fois ça peut... » donc il se dit « tiens, je ne suis pas tout seul ». Donc il ne faut quand même pas tout lui balancer car là il n'est plus du tout observant c'est clair il se dit « qu'est ce que c'est de ce machin moi je ne prends plus.

- AM : Relation avec le service de néphrologie
- BC : Moi je sais où il est, je sais que c'est Vialtel et Romanet. En fait ces gens là, les gens qui sont formés, qui ont été formé sur la ciclosporine...il y a eu deux formations. Il y en a eu quand ils sont sortis de la réserve, et après il y a eu la formation Vialtel et Romanet qui étaient là, après Grenoble. Il a donné ses coordonnées. Il a dit si vous avez quelqu'un, si vous avez des problèmes avec quelqu'un, n'hésitez pas à nous téléphoner ... Faudrait qu'ils aient une petite fiche en ambulatoire, pas un gros machin.
- AM : Qui comportera quoi ?
- BC : Le numéro de téléphone du service qui est responsable du patient, ces antécédents physiopathologiques, et puis les traitements associés sur une fiche bristol validée par quelqu'un.

- AM : La nécessité d'une collaboration ?
- BC : Mais je veux un réseau, moi je ne veux pas un réseau avec des personnes physiques, parce qu'après on ne va plus s'en sortir, il y a le président, le trésorier, il y a machin... Il faut un réseau par internet c'est à dire qu'on puisse avoir les boîtes aux lettres de chaque un c'est à dire je pose ma question de la pharmacie à Romanet par ex. ou à Vialtel qui est à Grenoble tac, j'ai son adresse et puis après en retour il me répond dans la journée. C'est ça le réseau ville hôpital. Ce n'est pas des personnes physiques, on ne va pas s'en sortir parce que d'abord on a pas le temps, mais si on fait ça après pour chaque molécule particulière ou les traitements particuliers... C'est pas un réseau physique qu'il faut, faut un réseau avec le Web, faut un réseau maillé.

Interview de Mr N :

le 08 janvier 2002, durée approximative : 8 à 10 min

Année de diplôme : 1973

CA : 11-15 MF

Pharmacie d'un grand centre commercial

Le pharmacien m'a reçu à l'arrière de la pharmacie entre deux clients, si je peux dire, et toujours près à aller servir au moindre coup de sonnette, ce qui explique la longueur de ces réponses...

AM : Ça concerne quel type de patient transplanté... Ils ont eu quoi comme greffe ?

NT : Je ne leur ai pas demandé

AM : Les patients sont habitués à se servir dans la même officine ?

NT : Tout à fait, généralement

AM : Ils sont observants ?

NT : Oui

AM : Concernant l'état physiopathologique du patient, quelles sont les informations dont vous avez besoin ?

NT : L'historique médical on l'a, donc non on n'a pas..., sur le malade non on a pas à moins qu'éventuellement les compte rendus opératoires des choses comme ça.

AM : Les antécédents du patient ?

NT : Eventuellement bien sûr si on peut les avoir

AM : Les pathologies associées ?

NT : Forcement

AM : Et en ce qui concerne les résultats biologiques, ça vous les avez tout le temps ?

NT : Non

AM : Ça vous intéresserait de les avoir ?

NT : Ça nous intéresserait de les avoir mais le problème c'est que ça concerne le secret médical

AM : Oui...

NT : Donc le médecin ne nous les communique pas toujours

AM : Concernant la prescription en fait quelles informations aimeriez vous avoir sur l'ordonnance en plus de... tout simplement « NEORAL... »

NT : Non la posologie nous suffit.

AM : Concernant les traitements associés, vous aimeriez les avoir sur la même ordonnance ?

NT : De préférence bien sûr.

AM : Parce que sinon ça vous oblige à faire des recherches ?

NT : Tout à fait

AM : Ça vous arrive de vérifier les posologies dans le VIDAL ?

NT : Bien sûr tout le temps

AM : Oui

NT : La 1^{ère} fois en tout cas on le vérifie systématiquement.

AM : Ça vous arrive de donner des conseils aux patients en plus de la délivrance ?

NT : Forcément si on juge utile bien sûr, par ex si on a des traitements associés, s'il y a lieu

de donner quelque remarque on le fait bien sur.

AM : Ok et c'est quel type de conseils généralement que vous donnez ?

NT : Non je n'ai pas en tête les types, non je n'ai pas en tête ce genre de chose ?

AM : Et sinon vous avez besoin de prendre contact avec les médecins ?

NT : Bien sûr

AM : Est-ce que vous êtes en relation avec le service de l'hôpital ?

NT : Si le besoin se fait sentir, on téléphone bien sûr

AM : Vous ressentez le besoin d'avoir un pharmacien référent à l'hôpital, qui pourrait vous indiquer comment gérer...

NT : C'est mieux d'en avoir un, bien sûr s'il y en a un tant mieux.

AM : Et par quel type de relation en fait vous préféreriez l'avoir : par téléphone, par mail, par fax ?

NT : Par téléphone c'est mieux

AM : En suite concernant la ciclosporine vous vous estimez assez informé sur cette molécule ?

NT : On n'est jamais assez informé

Interview d'un pharmacien assistant Mr P. (Il s'agit d'une pharmacie dans laquelle j'ai travaillé du juin à décembre 2001.)

Janvier 2002, durée approximative : 10 min

Année de diplôme : 1996

CA : 5-8 MF

Situation géographique : quartier très populaire

AM : Les greffés sont habitués à se servir dans la même pharmacie ?

CP : Oui

AM : Et ils sont observants ?

CP : Oui

AM : Et concernant l'état physiopathologique du patient quelles sont les informations que tu as besoin lors de la dispensation ?

Silence...

AM : Tu as besoin de l'historique médical, des antécédents ? ...

CP : Des antécédents, des traitements en cours

AM : Des traitements associés ?

CP : Oui

AM : Les pathologies associées ?

CP : Ça peut être pas mal de les connaître

AM : Et concernant les résultats biologiques

CP : On n'a pas d'information, pas de retour...

AM : Tu aimerais bien qu'ils te les communiquent ?

CP : Oui ce serait bien, mais on n'a aucun retour la dessus.

AM : Concernant la prescription qu'est ce que tu aimerais voir figurer en plus que par ex : « NEORAL posologie... »

CP : Ben des infos sur le suivi biologique du patient comme on fait en fait avec le ROACCUTANE®, sur le test de grossesse, en fait qu'on puisse nous mettre qu'il y a eu des tests de fait et qu'il y a un suivi biologique, qu'on sache en fait là on n'a aucun retour. On délivre un médicament sans savoir si la personne est suivie. C'est clair que c'est prescrit par l'hôpital en règle général mais bon...

AM : Donc...

CP : Le suivi biologique et une attestation comme quoi il est bien suivi.

AM : Ça t'arrive de vérifier les posologies dans le VIDAL ?

CP : Oui

AM : Concernant l'information au patient, t'es sollicité au comptoir ?

CP : Non

AM : Est-ce que tu donnes des conseils aux patients ?

CP : La 1^{ère} fois

AM : Après tu penses que c'est acquis et qu'ils sont suffisamment informés ?

CP : Oui, faut voir, donner des conseils sans rabâcher

AM : Tu as besoin de prendre contact avec le médecin ?

CP : Jusqu'à l'heure actuelle non, il n'y a jamais eu de clash

AM : Concernant la ciclosporine tu es assez informé sur cette molécule ou pas ?

CP : Je l'étais à la fac et je me rappelle plus, honnêtement

CP : Ce qui faudrait c'est que pour nous, étant donné que l'on a des patients sous ciclosporine, qu'on se fasse un petit rappel pour simplement les IM. C'est ce qui nous concerne le plus au comptoir et par ex avoir une fiche, ce serait génial que le labo ou l'hôpital quand il y a un patient sous ciclosporine, en fin ce n'est pas le rôle de l'hôpital mais que les labos nous jettent une fiche et que tu sais en gros ça ça faut pas prendre. Bon tu sais que l'ordinateur te le rappelle si c'est la même ordonnance sinon tu vérifies sur le VIDAL mais on est dangereux. C'est vrai quand tu regardes au niveau de la fac on avait appris que la ciclosporine interagissait avec plein de chose. En fait la résultante au comptoir tu t'en rappelles plus. J'ai regardé honnêtement les 1^{ère} fois où j'en ai eu mais comme ça je ne peux pas dire avec toutes les IM...

AM : Concernant la collaboration ville hôpital qu'est-ce que tu penses du rôle de pharmacien de ville dans la dispensation de la ciclosporine

CP : C'est bien, ce qui aurait fallu au moment où ça passait en ville qu'on ai plus d'informations

AM : Tu penses qu'une collaboration ville hôpital est souhaitable avec un pharmacien référent à l'hôpital ?

CP : Ça peut être pas mal ouais, qu'on peut appeler en cas de doute

AM : On peut appeler par quoi ? Tu serais plus téléphone, par mail ou par fax ?

CP : Ben ici fax ou téléphone, mail si c'est possible pour qu'on puisse le joindre.

Interview du pharmacien assistant : Mlle I.

Il s'agit d'une pharmacie dans laquelle une amie de promo fait son stage, c'est d'ailleurs elle qui m'a contacté lorsqu'elle a vu du NEORAL.

Janvier 2002, durée approximative : 10 min

Année de diplôme : 1992

CA : 5-8 MF

Situation géographique : centre ville

AM : La patiente est-elle bien observante ?

I : Je pense que oui, elle prend ces traitements hyper réguliers très bien, mais on ne lui donne pas de conseils nous, honnêtement.

AM : En suite concernant l'état physiopathologique du patient, vous avez besoin de quelles informations, l'historique médical ?...

I : Non

AM : Vous avez besoin de quoi ?

I : De rien, on demande rien, quand son bilan est passé de l'hôpital à l'officine en fait elle nous apporte une ordonnance hospitalière et elle a toujours continué comme ça.

AM : D'accord donc vous n'avez pas besoin d'historique, d'antécédents ?

I : Besoin... Je ne sais pas si c'est en terme de besoin mais c'est intéressant de les avoir.

AM : Euh, les pathologies associées, tout ce qui est résultats biologiques...

I : Rien

AM : Et les traitements associés..., donc vous n'avez pas besoin...

I : Ce n'est pas en terme de besoin c'est à dire que nous, une délivrance, on la suit, elle nous paraît cohérente ou pas. Pour avoir une cohérence dans une délivrance, c'est sûr faudrait tout avoir, mais toutes les autres pathologies on n'en a pas plus.

AM : Est-ce que ça vous arrive de vérifier les posologies dans le VIDAL ?

I : On l'a eu vérifié au départ mais elle a toujours la même posologie depuis... ça doit faire 2 ans maintenant

AM : Concernant l'information au patient, les conseils tout ça vous êtes sollicités par elle ?

I : pas du tout. Elle ne demande rien parce qu'elle avait toutes les informations et bizarrement et même entre nous c'est plutôt l'inverse.

AM : C'est elle qui vous apporte ?

I : Ça paraît bête mais c'est souvent comme ça.

AM : Ils sont souvent plus informés que nous...

I : Elle est plus informée que nous

AM : Concernant la ciclosporine vous vous estimez assez informé sur cette molécule

I : Non pas du tout

AM : Vous aimeriez savoir quoi ?

I : Ben tout, si effectivement, essentiellement les interactions parce que quand on avait mis en place la trithérapie, thérapie pour le VIH, on a eu plein de formation, là on n'a rien eu.

AM : Et qu'est ce que vous aimeriez connaître, en fait tout ce qui est mécanisme d'action... ?

I : Non je pense qu'aujourd'hui pour être vraiment crédible, ça serait toutes les interactions alimentaires et médicamenteuses.

AM : Et qu'est ce que vous pensez du rôle de pharmacien de ville dans la délivrance de la ciclosporine ?

I : Le souci c'est que c'est devenu tellement banal que l'on ne s'attache plus aux interactions donc on délivre quasiment comme un médicament simple.

AM : OK et qu'est ce que vous pensez d'une collaboration ville hôpital avec un pharmacien référent à l'hôpital, lequel vous pourriez contacter en cas de problème ?

I : C'est intéressant dans la mesure où faudrait que ce soit très simple. Faudrait qu'on ait un numéro de téléphone comme le téléphone de pharmacovigilance à l'hôpital. Quelque chose de très simple

AM : Ou par mail, fax

I : Ou par mail oui.

Interview de Mr L. (que je connais par l'intermédiaire de mon ancien employeur)

Décembre 2001, durée approximative : 15 min

Année de diplôme : 1998

CA : 3-5 MF

Situation géographique : centre ville

AM: Les deux patientes se servent toujours chez toi ?

CL : Oui régulièrement

AM : Elles sont bien observantes ?

CL : Oui

AM : En ce qui concerne l'historique du malade, ça t'est donné...ou tu le connais

CL : L'historique, je le connais depuis deux ans c'est tout, depuis que je suis installé donc je n'ai pas vraiment vraiment de recul là dessus, plus les antécédents, après je le vois avec les traitements. Je lui demande si ça va au niveau de la tension si elle n'a pas de problème en fait.

AM : Tu as besoin de quoi en même temps que cette ordonnance. Tu n'as pas besoin d'autres ordonnances, des pathologies associées ?

CL : Non pas vraiment, rien, ça va. Eventuellement, moi ce qui m'intéresserait, ce serait de savoir si elle est insuffisante rénale, tout ce qui est insuffisance hépatique des choses comme ça. Voir au niveau des dosages si les médicaments sont passés, si ça convient ou pas pour la validation.

AM : Pour les dosages tu vois comment, tu te reportes à quoi ?

CL : Ben je lui demande si elle a eu des analyses tout simplement, si elle les a sur elle ben...

AM : Elle te présente ses analyses ?

CL : De temps en temps, elle me demande des explications. C'est vrai qu'ils ont des valeurs mais bon, ils ne savent pas vraiment. On est allé voir le médecin, bon ils font une analyse le matin, ils veulent savoir un peu si tout va bien.

AM : Oui tu as parlé des résultats biologiques, et en fait pour la prescription c'est souvent des PIH, mais tu as besoin de quoi d'autre sur cette prescription, uniquement posologie et nom de la spécialité ?

CL : Oui pour moi ça suffit.

AM : Tu n'as pas besoin que sur l'ordonnance figure le reste d'un TTT immunosuppresseur

CL : Non pas forcément, en fait c'est suivi à l'hôpital après. Remarque si peut être, pour les médicaments qu'elle prend à part. Ca, ça pourra être important par contre.

AM : Sinon ça t'arrive de vérifier dans le VIDAL des trucs comme ça ?

CL : Des posologies oui mais la bon, je considère que quand même il y a un suivi qui est très bien fait à l'hôpital au niveau de ça et qu'elle doit y aller quand même assez régulièrement.

AM : Tu donnes des conseils lorsque tu délivres ?

CL : C'est des TTT qu'ils prennent au long cours donc en fait les explications ont été faites avant.

AM: Il te manque quelque chose ? Ça serait plus les résultats biologiques

CL : Oui plus ça

Interview de Mme P. Il s'agit de la seule pharmacienne contactée par lettre qui a accepté de me recevoir. On s'est entretenu dans son bureau avant l'horaire d'ouverture de la pharmacie.

Le 10 janvier 2002, durée approximative : 10 min

Année de diplôme : 1983

CA : 3-5MF

Situation géographique : A la périphérie de Grenoble

AM : Concernant l'état physiopathologique quelles sont les informations que vous avez besoin ?

P : Non l'ordonnance me suffit

AM : Et les résultats biologiques, est-ce qu'elle vous les communique ?

P : Non

AM : Concernant la prescription qu'elles informations aimeriez vous voir figurer sur l'ordonnance ?

P : Ça ne me pose pas de problème particulier. Cette personne a du NEORAL et du CELLCEPT. Bon voilà les ordonnances sont bien prescrites. Je me rappelle qu'au début du traitement j'avais du appeler le médecin, je ne sais plus pourquoi, parce que cette dame ça fait plus d'un an et demi qu'elle a ça donc je ne me rappelle plus pour quelle raison j'avais appelé l'hôpital au début, mais je sais qu'il y a eu une précision à apporter au début.

AM : D'accord sinon le reste des TTT immunosuppresseurs est toujours bien là, ils figurent tout le temps sur l'ordonnance, parce que c'est toujours le même type.

P : Oui, oui.

AM : Ça vous arrive de vérifier les posologies dans le VIDAL, pour le NEORAL ?

P : Non parce qu'elle a cette posologie depuis le début. C'est vrai qu'en début de TTT, il y a eu d'autres produits qui ont été associés pendant les premiers mois je crois. Il y avait un autre produit puis après elle a eu ça tout le temps. C'est vrai que non.

AM : Concernant l'information au patient, est-ce que ça vous arrive d'être sollicité par cette patiente ?

P : A non, elle non. Elle n'a jamais posé de questions.

AM : Vous êtes en relation avec le service de néphrologie ?

P : Ah oui s'il y a besoin je n'hésite pas à téléphoner.

AM : Qu'est ce que vous aimeriez plus qu'on développe si on fait des formations, ça serait quoi les points importants à développer sur la ciclosporine ?

P : Les horaires de prises puis quand même bien rester sur les IM.

AM : OK, sinon vous pensez qu'une collaboration entre la ville et l'hôpital est souhaitable ?

P : Oui pourquoi pas

AM : Ça serait par quel biais à votre avis ? Ça serait préférable par téléphone, par internet, par fax pour contacter la personne ?

P : Internet, je ne suis pas très informatique. Ce n'est pas quelque chose qui m'attire mais le fax oui, pourquoi pas, c'est un moyen rapide et puis il y a une trace de ce que l'on reçoit, c'est vrai c'est quand même pratique. Oui, oui pourquoi pas par fax, par téléphone s'il y a besoin d'un contact direct, quoi dans la mesure où l'on a une réponse plus rapide.

Interview de Mme LG, il s'agit d'une pharmacie contactée à la suite de l'enquête réalisée à l'hôpital. Le pharmacien a accepté dans un premier temps de me recevoir puis a changé d'avis alors que je téléphonais pour prendre rendez-vous prétextant que je devais être plus au point qu'elle sur le NEORAL. Finalement elle me reçoit un vendredi matin et refuse d'être enregistrée.

11 janvier 2002, durée approximative 5 min

Situation géographique : périphérie de Grenoble

Année de diplôme : 1966

Combien avez vous de patients transplantés ?

LG : Deux

Quelle greffe ont-ils subit ?

LG : Il y en a un qui a un syndrome néphrotique, et l'autre qui a une greffe rénale.

Concernant l'état physiopathologique du patient

Quelles sont les informations que vous avez besoin ?

LG : On a besoin de rien de plus

L'historique médical ?

LG : Il est connu depuis longtemps avant la greffe

Les antécédents du patient ?

LG : Il est suivi depuis de longue date

Les pathologies associées ?

LG : Non

Les résultats biologiques ?

LG : En principe non car ce n'est pas de notre domaine. C'est celui du médecin

Concernant la prescription

Quelles informations aimeriez vous voir figurer sur l'ordonnance ? Le reste du traitement immunosuppresseur (CELLCEPT®, IMUREL®, CORTANCYL®) ?

LG : Ils y figurent

Les traitements associés ?

LG : Non

Avez vous besoin de prendre contact avec le médecin ?

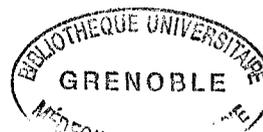
LG : Oui avec un médecin spécialisé

Collaboration ville-hôpital

Que pensez-vous du rôle de pharmacien de ville dans la délivrance de ciclosporine ?

Pensez vous qu'une collaboration entre la ville-hôpital soit souhaitable dans lequel un pharmacien référent du service de néphrologie pourrait répondre à toutes vos attentes ?

LG : Pourquoi pas, ça serait bien par téléphone car c'est moins anonyme.





Serment des Apothicaïres

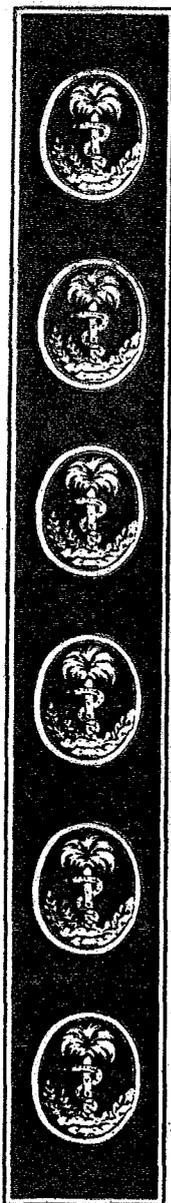
Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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.



MAZZONE Anne – Dispensation de ciclosporine : perceptions, pratiques et attentes des pharmaciens d'officine.

Thèse de Pharmacie : Grenoble 2002

La ciclosporine, sortie du monopole hospitalier en novembre 1999, est aujourd'hui disponible en ville. Cependant, la technicité de ce produit impose une stratégie thérapeutique et un suivi adaptés. C'est pourquoi, nous avons voulu dresser un état des lieux de la dispensation actuelle de cette molécule par les officinaux.

Pour cela, des entretiens semi-directifs ont été réalisés et visent à faire ressortir trois principaux axes : la perception, la pratique et les attentes des officinaux face à cette dispensation. Devant les résultats peu encourageants, trois propositions sont émises afin d'améliorer l'acte de dispensation : la première concerne la mise à disposition d'un support d'aide à la délivrance. La seconde proposition viserait à renforcer la formation continue.

Enfin, l'amélioration de la communication entre professionnels de santé semble être l'atout majeur pour une dispensation de qualité. La mise en place d'une collaboration entre la **ville et l'hôpital** avec un **pharmacien référent** à l'hôpital représente un élément incontournable pour l'optimisation de la dispensation de la ciclosporine.

Mots clés : Ciclosporine

Collaboration

Dispensation

Pharmacien référent

Jury : Président du jury : Monsieur le Professeur J. CALOP

Membres : Monsieur le Docteur en Pharmacie B. ALLENET

Monsieur le Docteur en Pharmacie T. ROMANET

Monsieur le Docteur en Pharmacie B. CHAMPON

Adresse de l'auteur : MAZZONE Anne

23, Av. Paul Eluard

38130 ECHIROLLES

