

**Université de Limoges**  
**Faculté de Pharmacie**

Année 2016

Thèse N°

Mémoire du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacie  
tenant lieu de THESE pour l'obtention du  
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement  
le 7 octobre 2016  
par

**Morgane LEDROIT**

née le 12 novembre 1989, à Beaumont (63)

**Intégration d'une conciliation de sortie avec lien  
ville/hôpital à un programme d'éducation thérapeutique  
destiné aux patients greffés pulmonaires**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Jacques Buxeraud

M<sup>me</sup> le Docteur Aude Berroneau

M. le Docteur Fabien Xuereb

M<sup>me</sup> le Docteur Claire Dromer

M<sup>me</sup> le Docteur Michèle Megne Wabo

Président

Juge

Juge

Juge

Membre invité







**Université de Limoges**  
**Faculté de Pharmacie**

Année 2016

Thèse N°

Mémoire du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacie  
tenant lieu de THESE pour l'obtention du  
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement  
le 7 octobre 2016  
par

**Morgane LEDROIT**

née le 12 novembre 1989, à Beaumont (63)

**Intégration d'une conciliation de sortie avec lien  
ville/hôpital à un programme d'éducation thérapeutique  
destiné aux patients greffés pulmonaires**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Jacques Buxeraud

M<sup>me</sup> le Docteur Aude Berroneau

M. le Docteur Fabien Xuereb

M<sup>me</sup> le Docteur Claire Dromer

M<sup>me</sup> le Docteur Michèle Megne Wabo

Président

Juge

Juge

Juge

Membre invité



## Liste des enseignants

---

### **PROFESSEURS :**

<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>CARDOT</b> Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>DESMOULIERE</b> Alexis	PHYSIOLOGIE
<b>DUROUX</b> Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MAMBU</b> Lengo	PHARMACOGNOSIE
<b>ROUSSEAU</b> Annick	BIOSTATISTIQUE
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACOTECHNIE

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

<b>MOESCH</b> Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
<b>PICARD</b> Nicolas	PHARMACOLOGIE
<b>ROGEZ</b> Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
<b>SAINT-MARCOUX</b> Franck	TOXICOLOGIE

### **MAITRES DE CONFERENCES :**

<b>BASLY</b> Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BEAUBRUN-GIRY</b> Karine	PHARMACOTECHNIE
<b>BILLET</b> Fabrice	PHYSIOLOGIE
<b>CALLISTE</b> Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>CLEDAT</b> Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>COMBY</b> Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>COURTIOUX</b> Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE

<b>DELEBASSEE</b> Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
<b>DEMIOT</b> Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
<b>FAGNERE</b> Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>FROISSARD</b> Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>GRIMAUD</b> Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT
<b>JAMBUT</b> Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>LABROUSSE</b> Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>LEGER</b> David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MARION-THORE</b> Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>MARRE-FOURNIER</b> Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MERCIER</b> Aurélien	PARASITOLOGIE
<b>MILLOT</b> Marion	PHARMACOGNOSIE
<b>MOREAU</b> Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
<b>PASCAUD</b> Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
<b>POUGET</b> Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>TROUILLAS</b> Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>VIGNOLES</b> Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

**PROFESSEUR DE LYCEE PROFESSIONNEL :**

<b>ROUMIEUX</b> Gwenhaël	ANGLAIS
--------------------------	---------

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

<b>CHEMIN</b> Guillaume	(01.09.2015 au 31.08.2016) BIOCHIMIE FONDAMENTALE ET CLINIQUE, CANCEROLOGIE
-------------------------	---

**FABRE** Gabin

01.10.2015 au 31.08.2016)  
CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE

**PROFESSEURS EMERITES :**

**BUXERAUD** Jacques

**DREYFUSS** Gilles

**LOUDART** Nicole

## Remerciements

---

### **A Monsieur le Professeur Jacques Buxeraud,**

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Merci pour votre disponibilité, et pour avoir accepté de vous déplacer à Bordeaux afin de représenter la faculté de Limoges.

### **A Madame le Docteur Aude Berroneau,**

Merci Aude de m'avoir accompagnée tout au long de ce travail, pour ta disponibilité, tes conseils et tes corrections toujours très rapides ! Merci aussi de m'avoir offert l'opportunité de travailler sur ce sujet qui m'a passionnée.

### **A Madame le Docteur Michèle Megne Wabo,**

Merci Michèle pour ta patience, ta disponibilité, tes conseils toujours avisés en ETP et en pharmacie clinique. Merci d'avoir pris le temps de relire cette thèse avec attention. C'est un plaisir de travailler avec toi !

### **A Monsieur le Docteur Fabien Xuereb,**

Je te remercie d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse et de juger ce travail. Merci pour ton encadrement et tes conseils.

### **A Madame le Docteur Claire Dromer,**

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à ce jury de thèse. Merci pour votre accueil au sein de l'équipe « ETP pneumo », votre gentillesse et votre disponibilité.

### **Au Professeur Dominique Breilh,**

Pour votre encadrement au sein de la PUI du CHU de Bordeaux. Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse considération.

**A toute l'équipe « ETP pneumo » :** Anne-Cécile, Séverine et Emilie (merci pour votre disponibilité et votre aide pour organiser les entretiens !), Julie, Patricia, Delphine, Ludovic et Laurence : merci pour votre accueil et votre gentillesse, j'ai beaucoup apprécié de travailler avec vous.

**A l'UTEP** : Nelly, Julia, Anne-Hélène, Anne-Cécile, merci pour votre accueil chaleureux pendant ma semaine de stage à l'UTEP, et pour toute votre aide pour construire les ateliers et les outils. Et merci Julia pour ton aide à l'animation de l'atelier collectif !

**A toutes les équipes avec lesquelles j'ai travaillé,**

à Limoges,

à Libourne,

au CHU de Bordeaux : à Saint André, à Pellegrin pour ce semestre (merci Claire pour ta disponibilité et ta gentillesse),

et surtout à **Haut Leveque** :

*les pharmaciens* : Mr S., Caro, Stéphanie, Sarah, Martine, Rachel, Marianne, merci pour votre encadrement et vos conseils.

*les préparateurs* : Vanessa, Emilie, Sophie, Babeth, Corinne, Ludivine, Vivi, Bruno, Adrien, Olivier, Karl, Sandrine, Laure, Marinette, Laurence, Charline, Isabelle, Caroline...

*les aides et les magasiniers* : Sandrine, Laetitia, Jessie, Lionel, Patrick, Stéphane,

Jenny et Nadine.

Un grand merci à tous pour cette bonne ambiance durant tous ces semestres passés à vos côtés !

**A mes co-internes**, passés et actuels,

Merci à Bérangère et Guillaume d'avoir supporté ma façon de taper sur un clavier dans les moments d'inspiration de thèse, à Céline (c'est toujours une surprise quand on est au même endroit au même moment !) ;

à Hélène, Alicia et Bertrand (merci de m'avoir bien épargnée en distri ce semestre !) ;

Gabie, Justine, Juju et Antoine, Pierre, Benji et Quentin ;

Clémence à Libourne ;

Nico, Louis, Margaux, Simon et Jean à Saint André ;

Chloé bien sûr la première et la meilleure.

Aux **Limougeauds** : Sarah, Marie, Magda, Célia, Julien, rien de mieux que la vie à l'internat de Limoges pour débiter !

Aux **Bordelais** :

*Aux M* - Marion, Magratelle, Mallo - merci pour votre grain de folie, toutes ces soirées qui n'auraient pas été les mêmes sans vous, en espérant qu'un jour on puisse à nouveau être tous réunis dans la même ville...

*A Elodie* : pour tous ces verres de Graves bus ensemble !

*A toutes les personnes rencontrées pendant ces années d'internat à Bordeaux* : Vanessa, Amandine, Carole, Pétunia, Soizic, Morgane, Marion, Théa, Kevin, Sylvain...

Aux **Clermontois** de la fac :

*Dadou, Armandine et Adrien* ;

*et puis bien sûr Hélène (Vuvu), Céline, Marie et Aurélie* : pour les phrases cultes, toutes ces soirées mémorables ensemble, Clermontaumur et les années qui passent mais l'amitié qui reste !

Et aux **amies de longue date**, Mox, Marie, Cyrielle, loin des yeux mais pas loin du cœur...

**A ma famille** :

*A mes parents* pour leur soutien, leur amour et leurs valeurs.

*A ma grand-mère, Sylvie, Hervé, Loïc, Charlotte* : merci d'être venus à Bordeaux pour cette soutenance. La famille n'est pas grande mais elle est au top !

*A mes grands-pères*, j'aurais aimé que vous soyez présents aujourd'hui.

Merci aussi à *Agnès, Éric et Françoise, et Laurent* d'être venus faire un petit tour à Bordeaux !

*A Teddy* évidemment, pour toute sa patience pendant cette longue rédaction de thèse (dans le noir, pendant que le soleil brille dehors !)... et surtout pour tout ce qui est à venir et à construire ensemble !

Aux personnes qui malgré tous ces éloges ne se seraient pas reconnues et à qui je dois beaucoup.

Puisse cette thèse être le reflet du grand intérêt que j'ai porté à la réalisation de ce projet.

**À vous tous, merci.**

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

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

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



## Table des matières

---

Introduction .....	18
<b>I. LA GREFFE PULMONAIRE ET LE SUIVI DES PATIENTS GREFFES .....</b>	<b>20</b>
I.1. La greffe pulmonaire .....	20
I.1.1. Contexte .....	20
I.1.2. Population : principales indications à la transplantation pulmonaire.....	22
I.1.2.1 Mucoviscidose .....	22
I.1.2.2 BPCO.....	24
I.1.2.3 Pathologies interstitielles pulmonaires.....	27
I.1.2.4 HTAP .....	28
I.1.2.5 Déficit en alpha 1 antitrypsine .....	29
I.1.3. Critères d'inscription sur liste d'attente : indications, contre-indications .....	30
I.1.3.1 Contre-indications générales.....	31
I.1.3.2 Indications à la transplantation.....	32
I.1.3.3 Inscription du patient sur liste d'attente .....	35
I.1.4. Principales complications .....	36
I.1.4.1 Le risque infectieux .....	37
I.1.4.2 Le rejet.....	38
I.1.4.2.1. Rejet aigu cellulaire .....	38
I.1.4.2.2. Rejet humoral .....	39
I.1.4.2.3. Rejet chronique .....	40
I.2. Le patient greffé pulmonaire et ses médicaments .....	40
I.2.1. Médicaments immunosuppresseurs de la transplantation pulmonaire .....	40
I.2.1.1 La réponse allo-immune.....	41
I.2.1.2 Traitement d'induction.....	42
I.2.1.3 Les anticalcineurines.....	44
I.2.1.3.1. Ciclosporine (NEORAL®, SANDIMMUN®).....	44
I.2.1.3.2. Tacrolimus (PROGRAF®, ADVAGRAF®, MODIGRAF®, ADOPORT®, ENVARSUS®).....	46
I.2.1.3.3. Effets indésirables des anticalcineurines .....	49
I.2.1.4 Les antimétabolites .....	49
I.2.1.5 Les inhibiteurs de mTOR.....	51
I.2.1.6 Les corticoïdes.....	53
I.2.1.7 Stratégies d'immunosuppression .....	54
I.2.1.8 Stratégie thérapeutique utilisée au CHU de Bordeaux .....	55
I.2.2. Les autres médicaments prescrits chez les patients greffés : la prophylaxie anti-infectieuse.....	56
I.2.3. Les complications liées aux effets indésirables des immunosuppresseurs .....	57
I.2.4. Observance thérapeutique, adhésion au traitement.....	58
I.3. Les besoins des patients greffés concernant leurs traitements .....	62

## **II. INTEGRATION DE LA CONCILIATION DE SORTIE AVEC LIEN VILLE/HOPITAL A L'ETP POUR LES PATIENTS GREFFES PULMONAIRES AU CHU DE BORDEAUX .....65**

II.1. Le programme d'éducation thérapeutique « Mieux vivre ma vie de transplanté pulmonaire » .....	65
II.1.1. L'éducation thérapeutique (ETP) .....	65
II.1.1.1 Définition, cadre réglementaire .....	65
II.1.1.2 Objectifs de l'ETP .....	66
II.1.1.3 Déroulement d'un programme d'ETP .....	67
II.1.2. Intérêt de l'implication du pharmacien dans l'ETP .....	68
II.1.3. Organisation du programme « Mieux vivre ma vie de transplanté pulmonaire » au CHU de Bordeaux .....	69
II.1.3.1 Etude des besoins des patients transplantés au CHU de Bordeaux .....	69
II.1.3.2 Définition des objectifs et structuration du programme .....	70
II.1.3.3 Intégration des ateliers dans le parcours de soins des patients .....	72
II.1.3.4 Ateliers centrés sur les médicaments .....	73
II.1.3.4.1. Objectifs et construction des ateliers .....	73
II.1.3.4.2. Le premier atelier centré sur les médicaments : mes médicaments, à quoi servent-ils et quand est-ce que je les prends? .....	76
II.1.3.4.3. Le deuxième atelier centré sur les médicaments : ma vie quotidienne avec les médicaments .....	84
II.1.3.4.4. Le troisième atelier centré sur les médicaments : prendre des médicaments, les pour et les contre .....	89
II.2. Place d'une conciliation médicamenteuse de sortie dans le programme d'ETP .....	94
II.2.1. La conciliation médicamenteuse et le lien ville/hôpital .....	94
II.2.2. Sécurisation du parcours du patient en ville : association d'une conciliation de sortie avec lien ville/hôpital à un programme d'ETP .....	96
II.2.2.1 Les risques liés aux médicaments à la sortie d'hospitalisation du patient .....	96
II.2.2.2 Intérêt de l'intégration d'une conciliation médicamenteuse de sortie à un programme d'ETP .....	98
II.2.3. Méthode de conciliation de sortie avec lien ville/hôpital pour les patients greffés .....	99
II.2.3.1 Lien avec l'établissement de soins de suite et de réadaptation .....	99
II.2.3.2 Conciliation de sortie et lien avec la ville .....	99

## **III. EVALUATION DES OUTILS EDUCATIFS ET DES FICHES INFORMATIVES**

### **ELABOREES ..... 102**

III.1. Contexte et objectifs de l'étude .....	102
III.2. Matériel et méthodes .....	102
III.2.1. Déroulement de l'entretien avec le patient .....	102
III.2.2. Questionnaires de satisfaction des patients .....	103
III.2.3. Déroulement de l'entretien avec les professionnels de santé .....	104
III.2.4. Questionnaires de satisfaction des professionnels de santé .....	104
III.2.5. Réévaluation des connaissances des patients .....	104

III.3. Résultats.....	104
III.3.1. Caractéristiques des patients.....	104
III.3.2. Evolution des connaissances des patients.....	106
III.3.2.1 Premier entretien.....	106
III.3.2.2 Réévaluation des connaissances des patients .....	107
III.3.3. Satisfaction des patients.....	108
III.3.4. Suggestions des patients pour l'amélioration des outils.....	109
III.3.5. Satisfaction des professionnels de santé.....	112
III.3.5.1 Satisfaction des pharmaciens d'officine.....	112
III.3.5.2 Satisfaction des médecins traitants .....	113
Discussion.....	115
Conclusion .....	120
Références bibliographiques .....	122
Annexes .....	130
Serment de Galien .....	164

## Table des illustrations

---

<b>Figure 1</b> : Courbe de survie du receveur pulmonaire selon la période de la greffe (Agence de Biomédecine [2]) .....	21
<b>Figure 2</b> : Pathogenèse de la BPCO d'après Aubier <i>et al.</i> [15] .....	25
<b>Figure 3</b> : Activation d'un lymphocyte T naïf (d'après Thervet <i>et al.</i> ) [39] .....	42
<b>Figure 4</b> : Molécules utilisées dans les protocoles d'induction en transplantation pulmonaire (registre ISHLT, 2015) [4] .....	43
<b>Figure 5</b> : Principaux immunosuppresseurs utilisés en transplantation pulmonaire, en association avec des corticoïdes, à un an ou cinq ans après la greffe (d'après le registre 2015 de l'ISHLT [4]) .....	55
<b>Figure 6</b> : Processus d'évaluation des programmes d'ETP d'après la HAS [72] .....	66
<b>Figure 7</b> : Objectifs du programme d'ETP .....	71
<b>Figure 8</b> : Parcours du patient greffé et intégration du programme d'ETP à ce parcours .....	73
<b>Figure 9</b> : Environnement favorable à l'apprentissage selon Giordan (modèle allostérique de l'apprentissage) [79] .....	76
<b>Figure 10</b> : Organisation du lien ville/hôpital pour les patients greffés pulmonaires .....	101
<b>Figure 11</b> : Traitement immunosuppresseur prescrit aux patients de l'échantillon .....	105
<b>Figure 12</b> : Evaluation de la satisfaction des patients .....	109
<b>Figure 13</b> : Satisfaction des pharmaciens d'officine vis-à-vis des fiches sur les immunosuppresseurs .....	113
<b>Figure 14</b> : Satisfaction des médecins traitants vis-à-vis des fiches sur les immunosuppresseurs .....	114

## Table des tableaux

---

<b>Tableau I</b> : Evolution du nombre des nouveaux inscrits en attente de greffe pulmonaire selon l'indication en France (Agence de Biomédecine [2]) .....	22
<b>Tableau II</b> : Stades de sévérité de la BPCO [13].....	26
<b>Tableau III</b> : Tableau récapitulatif de la survie à 1 an et 10 ans des patients transplantés en fonction de l'indication (registre 2015 de l'ISHLT [4]) .....	30
<b>Tableau IV</b> : Comparaison des indications à la transplantation pulmonaire entre le CHU de Bordeaux et les données nationales de l'Agence de Biomédecine (ABM) [2] .....	30
<b>Tableau V</b> : Contre-indications à la transplantation pulmonaire (ISHLT 2014) .....	31
<b>Tableau VI</b> : Indications à la transplantation pulmonaire dans la mucoviscidose (ISHLT 2014) [30].....	33
<b>Tableau VII</b> : Indications à la transplantation pulmonaire dans la BPCO (ISHLT 2014) [30].	34
<b>Tableau VIII</b> : Indications à la transplantation pulmonaire dans la FPI (ISHLT 2014) [30] ....	34
<b>Tableau IX</b> : Indications à la transplantation pulmonaire dans l'HTAP (ISHLT 2014) [30] ....	35
<b>Tableau X</b> : Principales causes de décès après la greffe chez les patients transplantés pulmonaires, d'après le registre 2015 de l'ISHLT [4] .....	36
<b>Tableau XI</b> : Classification du rejet aigu d'après l'ISHLT (2007) [32,36].....	39
<b>Tableau XII</b> : Principales interactions observées avec la ciclosporine (d'après le Thésaurus des interactions médicamenteuses, [46]).....	45
<b>Tableau XIII</b> : Principales interactions médicamenteuses du tacrolimus (d'après le Thésaurus des interactions médicamenteuses, [46]) .....	48
<b>Tableau XIV</b> : Principaux effets indésirables des anticalcineurines .....	49
<b>Tableau XV</b> : Principales interactions médicamenteuses de l'everolimus (d'après le Thésaurus des interactions médicamenteuses [46]).....	52
<b>Tableau XVI</b> : Dimensions et déterminants de l'adhésion du patient à son traitement médicamenteux [63] .....	60
<b>Tableau XVII</b> : Besoins éducatifs et compétences à acquérir pour les patients greffés rénaux [66].....	63
<b>Tableau XVIII</b> : Objectifs éducatifs des patients greffés pulmonaires .....	74
<b>Tableau XIX</b> : Indications à la greffe des patients inclus .....	105
<b>Tableau XX</b> : Réponses des patients aux situations problèmes.....	106
<b>Tableau XXI</b> : Evolution des connaissances des patients .....	107
<b>Tableau XXII</b> : Nouvelles situations problèmes (cartes de Barrows) .....	110

## Liste des abréviations

---

AAT : Alpha 1 anti-trypsine  
ABM : Agence de biomédecine  
ADN : Acide désoxyribonucléique  
AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens  
AMM : Autorisation de mise sur le marché  
AP-1 : Activator protein-1  
ARN : Acide ribonucléique  
ARS : Agence régionale de santé  
ATC : Classification anatomique, thérapeutique et chimique  
ATU : Autorisation temporaire d'utilisation  
AUC : Aire sous la courbe  
BCG : Bacille de Calmette et Guérin  
β-HCG : Human chorionic gonadotropin  
BMO : Bilan médicamenteux optimisé  
BODE : Body-mass index, degree of airflow Obstruction, Dyspnea, Exercise capacity  
BOS : Syndrome de bronchiolite oblitérante  
BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive  
CCECQA : Comité de coordination de l'évaluation clinique et de la qualité en Aquitaine  
CI : Contre-indiqué  
CFTR : Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator  
CHU : Centre hospitalier universitaire  
CMV : Cytomégalovirus  
CRCM : Centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose  
CVF : Capacité vitale forcée  
CYP : Cytochrome P450  
D : Déconseillé  
DLCO : Capacité de diffusion du monoxyde de carbone  
DNI : Divergence non intentionnelle  
DSA : Donor specific antibodies  
EBV : Virus d'Epstein-Barr  
ETP : Education thérapeutique du patient  
FPI : Fibrose pulmonaire idiopathique

GETHEM : Groupe Education Thérapeutique et Mucoviscidose  
GETTAM : Groupe Education Thérapeutique du Transplanté Adulte Mucoviscidose  
GRE : Glucocorticoid response elements  
HAS : Haute autorité de santé  
HHV : Herpès virus humain  
HLA : Human leukocyte antigen  
HPST : loi Hôpital, patients, santé et territoire  
HSV : *Herpes simplex virus*  
HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire  
IDE : Infirmier diplômé d'Etat  
IL : Interleukine  
IMC : Indice de masse corporelle  
IMPDH : Inosine monophosphate déshydrogénase  
ISHLT : International Society for Heart and Lung Transplantation  
MPA : Acide mycophénolique  
MPAG : Glucuronide phénolique de l'acide mycophénolique  
mTOR : mammalian target of rapamycin  
NFAT : Nuclear factor of activated T cells  
NF-KB : Nuclear factor - KB  
NYHA : New York heart association  
OMS : Organisation mondiale de la santé  
PDE : Phosphodiesterase  
PE : Précautions d'emploi  
Pgp : P-glycoprotéine  
PTLD : Post-transplant lymphoproliferative disease  
ROR : Rougeole Oreillons Rubéole  
STP : Suivi thérapeutique pharmacologique  
TCR : T cell receptor  
VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde  
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine  
VNI : Ventilation non invasive

## Introduction

---

Depuis ses débuts au milieu des années 1980, la transplantation pulmonaire a connu un essor important grâce à une amélioration significative de la survie après la greffe, liée aux progrès techniques réalisés mais aussi à une meilleure gestion de l'immunosuppression. Elle offre pour des patients atteints d'insuffisance respiratoire terminale l'espoir d'une durée de vie augmentée, mais aussi d'une meilleure qualité de vie et d'une autonomie plus grande. Après la greffe, les patients doivent toutefois bénéficier d'une prise en charge rigoureuse et accepter de prendre un traitement à vie : en cela, le suivi après la transplantation constitue une véritable « nouvelle maladie chronique », à laquelle les patients vont devoir s'adapter.

Un programme d'éducation thérapeutique (ETP) intitulé « Mieux vivre ma vie de greffé pulmonaire » a été créé par l'équipe de transplantation pulmonaire du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux, dans le but d'accompagner les patients dans la gestion de cette maladie chronique et de les aider à développer de nouvelles compétences : appréhender le principe de la greffe, gérer son traitement, réagir de façon appropriée face à une situation inhabituelle, adopter une alimentation adaptée, intégrer la greffe à son histoire de vie... Plusieurs ateliers ont été élaborés, dont trois centrés sur les médicaments. Les objectifs de ces ateliers sont tout d'abord sécuritaires ; par la suite, le développement de compétences d'adaptation permet au patient de mieux vivre avec son traitement et sa pathologie chronique au quotidien.

Par ailleurs, le patient greffé, du fait de son traitement immunosuppresseur, est particulièrement à risque d'interactions et d'iatrogénie médicamenteuses. Afin de sécuriser son parcours de soins, il est indispensable que le patient soit éduqué à ces risques, mais également que la communication entre les professionnels de santé exerçant en ville et à l'hôpital soit optimale. Dans le but d'harmoniser le discours des différents professionnels de santé intervenant dans la prise en charge du patient greffé, et de limiter les erreurs médicamenteuses, un lien ville/hôpital a été développé.

L'objectif de ce travail est de valider la méthode et les différents outils centrés sur les médicaments élaborés, en termes de satisfaction des patients et des professionnels de santé tout d'abord, mais aussi en termes d'efficacité des entretiens réalisés avec le pharmacien via l'amélioration des connaissances des patients.

La première partie de ce travail s'intéressera au contexte de la transplantation pulmonaire et aux besoins des patients greffés. Dans une seconde partie, la construction des ateliers et des outils d'éducation thérapeutique répondant aux besoins des patients sera

présentée. Le lien ville/hôpital développé au sein du programme d'ETP sera également décrit. Enfin, la dernière partie sera consacrée à l'évaluation des outils élaborés.

# I. LA GREFFE PULMONAIRE ET LE SUIVI DES PATIENTS GREFFES

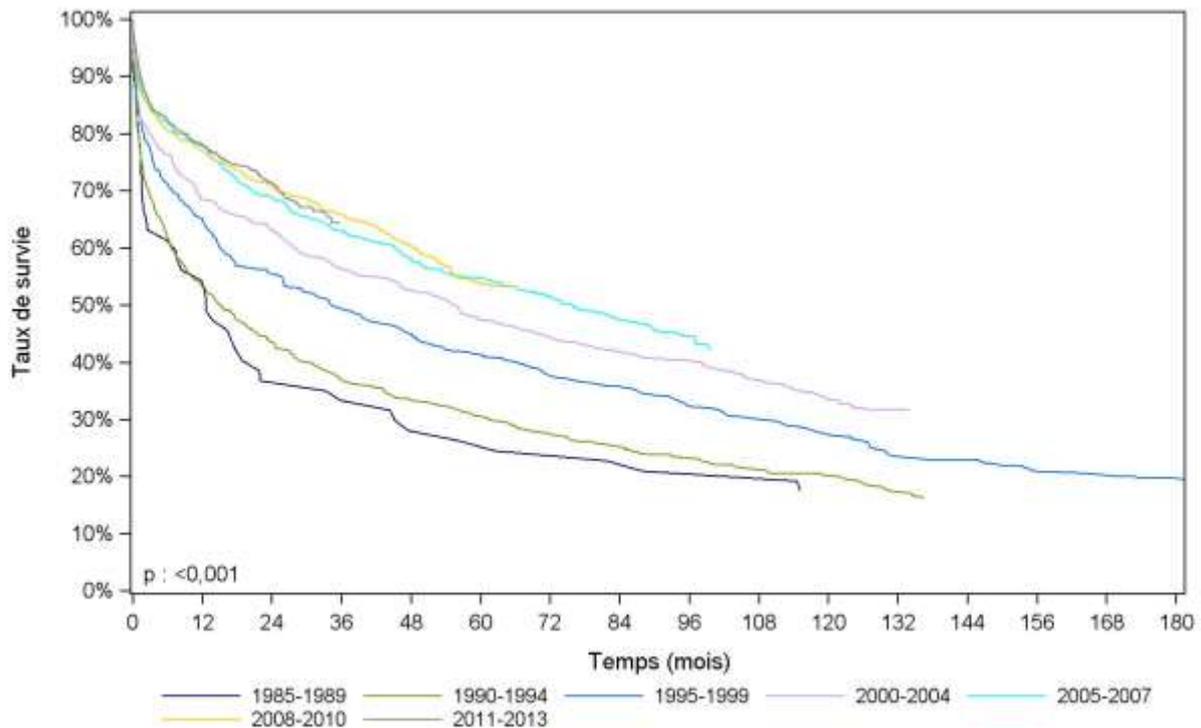
---

## I.1. La greffe pulmonaire

### I.1.1. Contexte

La transplantation pulmonaire est devenue une thérapeutique reconnue pour le traitement de l'insuffisance respiratoire chronique au stade terminal, pour des maladies parenchymateuses ou vasculaires pulmonaires ayant échappé à toutes les thérapeutiques médicales et/ou chirurgicales [1]. Elle a connu un véritable essor à partir des années 1980, notamment grâce au développement des traitements immunosuppresseurs. Depuis la toute première transplantation bipulmonaire réalisée en France en 1987, le nombre de greffes pulmonaires et cardio-pulmonaires a fortement augmenté, passant de 92 en 2003 à 252 en 2009 d'après l'Agence de Biomédecine (ABM) [2]. Ces chiffres restent malgré tout inférieurs aux besoins, estimés entre 300 et 400 greffons par an [3].

La survie médiane a également progressé, elle est passée de 3,9 à 5,5 ans pour les périodes 1988-1994 et 2000-2006 [1]. Il faut noter que le taux de mortalité précoce lié à la transplantation, qui reste un acte chirurgical lourd, est élevé : la médiane de survie conditionnelle à la survie après la première année est de 7,9 ans d'après le registre 2015 de l'International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [4]. Cette amélioration de la survie est liée aux progrès réalisés dans la prise en charge des patients transplantés : perfectionnement des techniques chirurgicales et expérience des équipes, prise en charge postopératoire, gestion des infections chez l'immunodéprimé, meilleure utilisation des immunosuppresseurs. Mais malgré ces résultats encourageants, la transplantation pulmonaire reste la plus difficile des transplantations d'organe solide, avec un taux de survie bien inférieur à celui des autres organes (pour la période 1995-2005, 26,6% de survie à 10 ans contre 61% pour le rein [5]). Il faut aussi noter que le taux de survie dépend du type de transplantation (mono ou bi pulmonaire, cardio-pulmonaire) et de la pathologie sous-jacente (BPCO, mucoviscidose, HTAP...).



**Figure 1 :** Courbe de survie du receveur pulmonaire selon la période de la greffe (Agence de Biomédecine [2])

En termes de résultats fonctionnels, la transplantation permet une restauration de la fonction respiratoire, et une nette amélioration de la tolérance à l'effort : le périmètre de marche de six minutes est ainsi augmenté de 60 à 75% en valeurs relatives [6]. Selon le registre 2012 de l'ISHLT, à 1, 3 et 5 ans post-greffe, plus de 80% des patients ne présentent aucune limitation de leurs activités. Une réhabilitation post-transplantation est cependant nécessaire afin d'améliorer ces performances, la force musculaire des patients greffés étant affaiblie par un séjour prolongé en service de soins intensifs, mais également par les effets métaboliques des immunosuppresseurs (anticalcineurines et corticostéroïdes) [7]. La plupart des études montrent une amélioration de la qualité de vie pour les patients greffés, malgré la survenue de complications chroniques telles que la bronchiolite oblitérante et les effets indésirables liés aux traitements immunosuppresseurs [8–10]. Dans les mois précédant la greffe, la qualité de vie des patients est en général très altérée, ils sont dépendants d'une oxygénothérapie, et la greffe est fréquemment vécue comme un renouveau qui leur permet de retrouver une autonomie plus grande.

### I.1.2. Population : principales indications à la transplantation pulmonaire

La transplantation est indiquée pour des patients souffrant de différentes pathologies les conduisant vers une insuffisance respiratoire sévère, et dont le pronostic vital serait engagé dans les 2 ans.

**Tableau I** : Evolution du nombre des nouveaux inscrits en attente de greffe pulmonaire selon l'indication en France (Agence de Biomédecine [2])

Indication	2009		2011		2013		2014	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Autre ou indéterminée	32	12	38	12	48	13	55	15
Déficit en alpha anti-trypsine	6	2	3	1	3	1	4	1
Emphysème-BPCO	69	25	96	30	121	32	114	32
Fibrose pulmonaire	68	25	71	22	70	19	81	22
Hypertension artérielle pulmonaire	12	4	13	4	22	6	26	7
Mucoviscidose	79	29	100	31	98	26	72	20
Retransplantation-Echec de greffe	10	4	4	1	14	4	9	2

#### I.1.2.1 Mucoviscidose

La mucoviscidose est la maladie génétique la plus fréquente en France et concerne plus de 6 400 personnes selon le rapport 2014 de l'Observatoire National de la Mucoviscidose [11]. Un dépistage néonatal systématique est réalisé depuis 2002. Il s'agit d'une maladie génétique à transmission autosomique récessive perturbant le fonctionnement de la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). Cette protéine intervient dans la régulation du transport des ions chlorures au niveau de la membrane cellulaire. Elle est principalement exprimée au pôle apical des cellules épithéliales respiratoires, des canaux pancréatiques et biliaires, des cryptes intestinales, des tubes séminifères et des glandes sudoripares. Le dysfonctionnement de la protéine CFTR

est associé à une déshydratation des sécrétions muqueuses dans différents organes, dont le poumon, l'intestin et le pancréas.

Ainsi, au niveau pulmonaire, le défaut de sécrétion du chlorure et la réabsorption du sodium entraînent une augmentation de la réabsorption de l'eau, et de ce fait, une déshydratation du liquide de surface bronchique qui augmente la viscosité des sécrétions et altère la clairance mucociliaire. L'atteinte respiratoire est liée à ce mucus épais et visqueux qui constitue un terrain favorable à la croissance des micro-organismes, expliquant la plupart des infections. Ces infections, initialement éradiquées par un traitement antibiotique adapté, deviennent ensuite chroniques et les poussées de surinfection bronchique se révèlent au cours de l'évolution de la maladie plus fréquentes et plus sévères, évoluant vers une insuffisance respiratoire. Les premiers germes en cause sont *Staphylococcus aureus* et *Haemophilus influenzae* chez l'enfant, puis *Pseudomonas aeruginosa* et d'autres bacilles Gram négatif multirésistants (*Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*) viennent coloniser l'arbre bronchique [12]. Une réponse inflammatoire excessive est également associée aux infections, elle devient ensuite chronique et participe à l'altération des tissus pulmonaires. La fonction respiratoire se dégrade ainsi avec le temps, à une vitesse variable mais de façon inéluctable.

Les traitements symptomatiques de la mucoviscidose ont pour objectifs :

- D'améliorer la fonction respiratoire, grâce à la kinésithérapie respiratoire et l'aérosolthérapie (dornase alfa, mannitol, corticoïdes, bronchodilatateurs...).
- De traiter précocément les colonisations et infections broncho-pulmonaires, et de prévenir et traiter les exacerbations, grâce à une antibiothérapie adaptée.
- De maintenir un état nutritionnel optimal grâce à une prise en charge nutritionnelle et digestive (l'apport d'extraits pancréatiques, de compléments vitaminiques et d'acide ursodésoxycholique est souvent nécessaire).

De nouvelles thérapies spécifiques ciblant la protéine CFTR sont également en cours de développement. Les deux premières spécialités ayant obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) sont l'ivacaftor (KALYDECO®) pour les patients porteurs de la mutation *G551D*, puis l'association lumacaftor/ivacaftor (ORKAMBI®) pour les patients homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *cftr*.

Cependant, malgré les progrès réalisés dans la prise en charge de la mucoviscidose, la transplantation pulmonaire constitue la solution thérapeutique ultime en cas d'évolution vers une insuffisance respiratoire terminale.

Il s'agit de la seconde indication à la transplantation pulmonaire la plus fréquente en France (23% des patients greffés en 2014 d'après l'ABM [2]), ainsi qu'au CHU de Bordeaux où elle concerne 27% des patients en 2015.

La mucoviscidose est la pathologie dans laquelle le bénéfice de la greffe sur la survie est le mieux prouvé, et elle est associée aux meilleurs résultats avec une survie de 82% à 1 an et 42% à 10 ans selon les chiffres du registre 2015 de l'ISHLT [4]. Les patients greffés sont généralement jeunes : selon le rapport de l'Observatoire National de la mucoviscidose, les patients inscrits en 2014 sur liste d'attente de transplantation pulmonaire avaient en moyenne 29,7 ans [9-56 ans] [11].

Le parcours de soins de ces patients est coordonné par les Centres de Ressources et de Compétences de la mucoviscidose (CRCM), qui ont pour principales missions la confirmation et l'explication du diagnostic chez les nouveaux dépistés, la définition de la stratégie thérapeutique, ainsi que des activités de recherche. Deux groupes de travail, le GETHEM (Groupe Education Thérapeutique et Mucoviscidose) et le GETTAM (Groupe Education Thérapeutique du Transplanté Adulte Mucoviscidose) ont été créés au sein des CRCM, ils ont notamment élaboré des référentiels de compétences, conducteurs et outils pédagogiques pour les patients transplantés atteints de mucoviscidose.

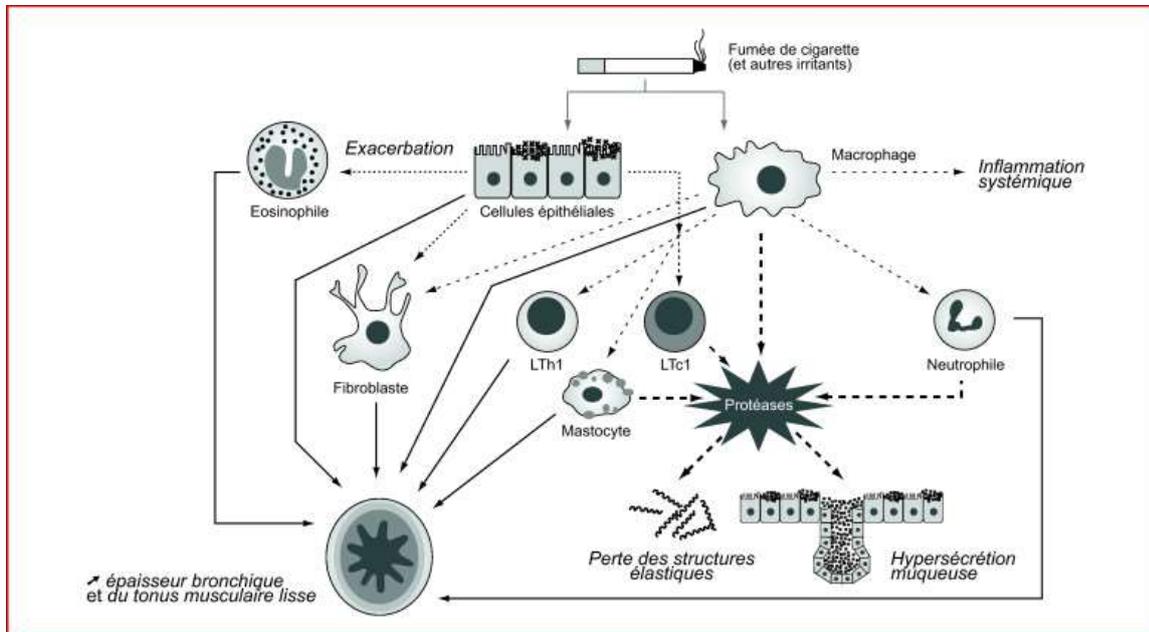
### ***1.1.2.2 BPCO***

La Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) est une maladie chronique et lentement progressive caractérisée par une diminution non complètement réversible des débits aériens, associée à une inflammation pulmonaire chronique. Sa prévalence est estimée à 7,5% dans une population de plus de 40 ans [13]. La principale étiologie est l'intoxication tabagique, cependant les pollutions domestiques, atmosphériques et professionnelles sont également des facteurs de risque de développement d'une BPCO. Les radicaux libres oxygénés et les toxiques contenus dans la fumée du tabac constituent un stress oxydatif puissant qui entraîne une activation de l'immunité innée pulmonaire, mais aussi de l'immunité adaptative, responsable d'une infiltration persistante du tissu pulmonaire par des cellules inflammatoires (polynucléaires neutrophiles, macrophages, lymphocytes T CD4 et CD8, cellules dendritiques...).

Ces phénomènes inflammatoires aboutissent à une obstruction bronchique, qui est liée à l'association, variable selon les patients :

- d'un épaississement de la paroi bronchique
- d'une hypersécrétion des glandes séromuqueuses (qui favorise la présence de bouchons de mucus dans la lumière bronchiolaire)

- d'une augmentation du tonus musculaire lisse bronchique
- d'une perte des structures élastiques alvéolaires [14,15].



**Figure 2 :** Pathogenèse de la BPCO d'après Aubier *et al.* [15]

La BPCO peut être associée au développement d'un emphysème. Il correspond anatomiquement à une augmentation de la taille des espaces aériens distaux au-delà de la bronchiole terminale, avec une destruction des parois alvéolaires, sans fibrose pulmonaire. L'emphysème est lié à une perte des structures élastiques alvéolaires, secondaire à un déséquilibre de la balance protéases/antiprotéases.

Le diagnostic de BPCO nécessite la réalisation d'une exploration fonctionnelle respiratoire avec mesure des débits et des volumes (spirométrie), permettant de déterminer notamment le Volume Expiratoire Maximal par Seconde (VEMS) et la Capacité Vitale Forcée (CVF). La BPCO est caractérisée par un rapport VEMS/CVF < 70%. Quatre stades de la BPCO sont décrits, dont le niveau de sévérité dépend du VEMS. Les symptômes cliniques doivent également être pris en compte dans la prise en charge du patient [16].

**Tableau II** : Stades de sévérité de la BPCO [13]

<b>Classification de la BPCO en stades de sévérité</b>	
<b>Stade I : léger</b>	VEMS $\geq$ 80% valeur prédictive
<b>Stade II : modéré</b>	$50\% \leq$ VEMS $<$ 80% valeur prédictive
<b>Stade III : sévère</b>	$30\% \leq$ VEMS $<$ 50% valeur prédictive
<b>Stade IV : très sévère</b>	VEMS $<$ 30% valeur prédite ou VEMS $<$ 50% valeur prédite avec insuffisance respiratoire chronique grave

La première étape du traitement repose sur l'arrêt du tabac en cas d'intoxication tabagique, et les principaux médicaments utilisés sont des bronchodilatateurs ( $\beta$ 2 agonistes et anticholinergiques de courte ou longue durée d'action). Pour les stades sévères, la mise en place d'une oxygénothérapie de longue durée ou d'une ventilation non invasive (VNI) peut se révéler nécessaire. De plus, de nombreuses comorbidités sont souvent associées à la BPCO (dysfonction musculaire périphérique, dénutrition, pathologies métaboliques, atteinte cardio-vasculaire, dépression, ostéoporose...) et doivent être prises en charge. L'évolution de la maladie est marquée par un déclin accéléré de la fonction respiratoire, un risque d'exacerbation pouvant mettre en jeu le pronostic vital, et un risque de handicap avec réduction de l'activité quotidienne (notamment du fait de la dyspnée).

La BPCO est l'indication à la transplantation la plus fréquente en France (33% des patients greffés d'après l'Agence de Biomédecine en 2014 [2]). Au CHU de Bordeaux, l'emphysème et la BPCO concernent 41% des patients greffés.

Chez ces patients, la survie à court terme est élevée (82% de survie à 1 an d'après le registre 2015 de l'ISHLT [4]), en revanche à plus long terme les résultats sont inférieurs à ceux obtenus chez les patients atteints de mucoviscidose avec seulement 24,7% de survie à 10 ans. Cette différence pourrait s'expliquer par l'âge plus avancé et la présence de comorbidités plus importantes pour les patients souffrant de BPCO. L'intérêt de la transplantation pulmonaire pour ces patients en termes de survie a été débattu, car la mortalité sans transplantation n'est pas très élevée même à un stade évolué de la maladie. Selon certains auteurs, l'intérêt de la greffe repose davantage sur une amélioration de la qualité de vie plutôt que sur un bénéfice de survie [17]. Afin de répondre à cette problématique, Thabut *et al.* ont élaboré une méthode permettant de comparer la survie prédite spontanée sans transplantation d'un patient à sa survie prédite après transplantation. Un outil d'évaluation de la survie des patients en liste d'attente pour une transplantation a été

créé sous forme de site internet ([www.copdtransplant.fr](http://www.copdtransplant.fr)), il permet d'estimer de façon théorique le bénéfice escompté de la transplantation en fonction des caractéristiques cliniques et fonctionnelles des patients [18].

### ***1.1.2.3 Pathologies interstitielles pulmonaires***

Les pathologies interstitielles pulmonaires constituent un ensemble de nombreuses affections ayant pour dénominateur commun une infiltration pulmonaire radiologique, un syndrome fonctionnel typique, ainsi qu'une atteinte diffuse du parenchyme pulmonaire profond en histopathologie. La fibrose pulmonaire interstitielle (FPI) en est la forme la plus fréquente et la plus sévère, il s'agit d'une pneumopathie interstitielle chronique fibrosante de l'adulte d'étiologie inconnue et dont l'histoire naturelle est variable et imprévisible. Sa prévalence est évaluée entre 14 et 28/100 000 personnes, et elle survient principalement à partir de 60 ans [19]. L'évolution est généralement lentement progressive vers une insuffisance respiratoire chronique, cependant des phases d'exacerbation peuvent survenir. La médiane de survie est estimée à 2 à 3 ans après le diagnostic [20]. Une hypertension pulmonaire est souvent associée, ce qui aggrave encore la mortalité. Le retard au diagnostic de FPI est fréquent, car elle reste difficile à détecter, et nécessite une discussion multidisciplinaire entre le pneumologue, le radiologue et l'anatomo-pathologiste. Le diagnostic repose tout d'abord sur l'exclusion de toute autre cause de pneumopathie interstitielle (exposition environnementale, médicaments, connectivité). Il est fondé ensuite sur l'association d'une présentation clinique évocatrice (toux sèche, dyspnée d'effort) et d'un aspect tomodensitométrique et/ou anatomopathologique de pneumopathie interstitielle commune [19].

Des centres régionaux de compétences pour les maladies pulmonaires rares assurent la prise en charge de ces patients. Actuellement, deux traitements médicamenteux sont utilisés :

- la pirfénidone (ESBRIET®) : il s'agit d'un immunosuppresseur prescrit dans les formes légères et modérées de FPI, qui possède des propriétés anti-fibrotiques et anti-inflammatoires, mais dont les effets indésirables doivent être surveillés (troubles hépatiques, gastro-intestinaux, cutanés, anorexie, perte de poids)
- le nintédanib (OFEV®) : cet inhibiteur de tyrosine kinase peut être utilisé en alternative à la pirfénidone. Son action est liée à l'inhibition de la prolifération des fibroblastes pulmonaires, et ses principaux effets indésirables sont d'ordre digestif et hépatique.

Malgré le développement de ces nouvelles molécules ralentissant l'aggravation de la maladie, leur efficacité reste modérée et il n'existe à ce jour aucun traitement curatif. La transplantation pulmonaire demeure la seule prise en charge efficace [19].

La fibrose pulmonaire représente 20% des transplantations en 2014 selon l'ABM [2], et 11% des transplantations au CHU de Bordeaux en 2015.

Les chiffres de survie post-transplantation sont inférieurs à ceux observés pour la mucoviscidose et la BPCO : 74% à 1 an et 24% à 10 ans selon le registre de l'ISHLT [4]. Le bénéfice de la transplantation en termes de survie a toutefois été prouvé, avec une réduction du risque de décès de 75% [21].

#### ***1.1.2.4 HTAP***

L'Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP) est une maladie vasculaire pulmonaire rare et sévère, caractérisée par l'obstruction progressive des artères pulmonaires de petit calibre (diamètre inférieur à 500  $\mu\text{m}$ ), conduisant à l'élévation progressive des pressions artérielles pulmonaires et à une insuffisance cardiaque droite. Des phénomènes de vasoconstriction, de remodelage de la paroi vasculaire pulmonaire et de thrombose *in situ* participent à l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires. Selon les données du registre national de l'HTAP pour la période 2002-2003, les nouveaux patients recensés sont âgés de 50 ans en moyenne et sont diagnostiqués tardivement dans l'évolution de la maladie (stade III ou IV de la NYHA), principalement du fait de signes cliniques peu spécifiques : une dyspnée d'effort peut être le seul point d'appel à la phase initiale de la maladie [22]. Cette pathologie peut survenir de façon sporadique (HTAP idiopathique), dans un contexte familial (HTAP héritable), compliquer l'évolution de certaines pathologies (connectivite, cardiopathie congénitale, hypertension portale, infection par le VIH) ou enfin être associée à certaines situations particulières (prise d'anorexigènes comme le benfluorex MEDIATOR®).

Le diagnostic de l'HTAP est confirmé par la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit, mettant en évidence une pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure à 25 mm Hg au repos avec une pression capillaire pulmonaire inférieure à 15 mm Hg et des résistances vasculaires pulmonaires supérieures à 3 unités Wood [23]. Son pronostic est sévère, avec un taux de survie de 60% à 3 ans du diagnostic [24]. Le suivi des patients est assuré par des centres de compétences régionaux.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement curatif malgré l'arrivée de nouvelles thérapeutiques spécifiques ciblant la dysfonction endothéliale des artères pulmonaires, comme les analogues de la prostacycline (epoprostenol, iloprost), les inhibiteurs des récepteurs de l'endothéline (bosentan, ambrisentan) et les inhibiteurs de la

phosphodiesterase de type V ou PDE V (sildenafil, tadalafil), qui ont toutefois permis une amélioration du pronostic des patients [25]. Une nouvelle molécule, le sélexipag (UPTRAVI®), un agoniste du récepteur de la prostacycline, vient également d'obtenir une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) pour les patients insuffisamment contrôlés par un traitement associant antagonistes des récepteurs de l'endothéline et inhibiteur de PDE V.

La transplantation bipulmonaire ou cardio-pulmonaire reste toutefois une solution de dernier recours pour les patients échappant à un traitement médical optimal.

En France, 8% des patients transplantés sont atteints d'HTAP en 2014 selon l'ABM [2]. Au CHU de Bordeaux, elle concerne 10% des patients greffés en 2015.

Le taux de survie précoce est inférieur à celui de la BPCO ou de la mucoviscidose (70% à 1 an selon le registre 2015 de l'ISHLT), il est cependant de 35% à 10 ans [4]. Cette mortalité précoce s'explique par un taux important de dysfonction primaire du greffon, mais une fois ce risque dépassé, les résultats de survie à long terme sont encourageants.

#### ***1.1.2.5 Déficit en alpha 1 antitrypsine***

L'alpha 1 antitrypsine (AAT) est une protéine synthétisée par le foie, il s'agit du principal inhibiteur de l'élastase des neutrophiles. Son déficit constitue une susceptibilité génétique à développer des affections principalement respiratoires et hépatiques. Les manifestations cliniques sont variables entre les patients, cependant le déficit de cette antiprotéase peut conduire à un emphysème précoce, lié à la destruction des parois alvéolaires. Selon un recensement des patients emphysémateux déficitaires en AAT, l'âge moyen des patients est de 50 ans et une intoxication tabagique est présente dans 89,1% des cas [26]. Le tabac est un facteur de risque majeur de développement d'un emphysème chez les sujets déficitaires. Le diagnostic repose sur le dosage de l'alpha 1 antitrypsine sérique, il peut être réalisé notamment chez les patients présentant une BPCO ou un emphysème (ce déficit concernerait environ 3% des patients atteints de BPCO) [27].

Le traitement substitutif par alpha 1 antitrypsine humaine permet de ralentir la progression des lésions emphysémateuses, cependant en cas d'évolution vers une insuffisance respiratoire sévère la transplantation pulmonaire constitue la solution thérapeutique ultime.

Le déficit en AAT représente 1% des indications à la transplantation pulmonaire en 2014 selon l'ABM [2], et les taux de survie à 1 an et à 10 ans sont respectivement de 79% et 34% [4].

**Tableau III** : Tableau récapitulatif de la survie à 1 an et 10 ans des patients transplantés en fonction de l'indication (registre 2015 de l'ISHLT [4])

Indication	mucoviscidose	BPCO	HTAP	Fibrose pulmonaire	Déficit alpha 1 - AT
<b>Survie à 1 an (%)</b>	82	82	70	74	79
<b>Survie à 10 ans (%)</b>	42	25	35	24	34

La répartition des différentes indications à la greffe pulmonaire au CHU de Bordeaux correspond aux données nationales de l'Agence de Biomédecine, avec une prédominance de la BPCO, suivie par la mucoviscidose, puis par la FPI et l'HTAP (tableau IV).

**Tableau IV** : Comparaison des indications à la transplantation pulmonaire entre le CHU de Bordeaux et les données nationales de l'Agence de Biomédecine (ABM) [2]

Indication à la greffe	BPCO	mucoviscidose	FPI	HTAP	Autres
<b>CHU de Bordeaux</b>	41%	27%	11%	10%	11%
<b>Données de l'ABM</b>	33%	23%	20%	8%	16%

Cependant, avant d'envisager une transplantation pulmonaire, la vérification de l'absence de toute contre-indication et de l'adéquation aux critères motivant l'inscription sur liste d'attente est nécessaire.

### **I.1.3. Critères d'inscription sur liste d'attente : indications, contre-indications**

Du fait du manque de disponibilité des greffons, et surtout des risques liés à la transplantation, la sélection des receveurs potentiels est rigoureuse, basée sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque de la transplantation pulmonaire en termes de survie mais aussi en termes de qualité de vie. L'estimation de l'espérance de vie sous traitement médical exclusif est comparée à la survie moyenne observée après transplantation. Il ne faut greffer le patient ni trop tôt (en raison du risque de complications liées à la transplantation), ni trop tard (en raison du risque de décès sur liste d'attente) [28]. Le choix du moment d'inscription sur liste d'attente est donc délicat. Afin de guider les praticiens dans cette prise de décision,

des recommandations basées sur des critères cliniques ont été publiées au niveau national et international, notamment par l'ISHLT, et sont régulièrement mises à jour (1998, 2006, 2014). Celles-ci recensent les contre-indications ainsi que les critères nécessitant l'orientation des patients vers un centre de transplantation ou bien l'inscription sur liste d'attente, en fonction de la pathologie. Elles sont basées sur des études rétrospectives, des études de registre et des opinions d'experts. L'expérience clinique des équipes de transplantation et le suivi de chaque patient restent cependant indispensables afin d'évaluer à quel moment le patient est prêt pour une inscription sur liste d'attente de greffe [29].

### ***1.1.3.1 Contre-indications générales***

L'absence de toute situation contre-indiquant la greffe doit être vérifiée en premier lieu. On recense des contre-indications absolues et relatives [30] :

**Tableau V** : Contre-indications à la transplantation pulmonaire (ISHLT 2014)

<b>Contre-indications absolues</b>	<b>Contre-indications relatives</b>
Néoplasies évolutives ou récentes (un intervalle de 5 ans sans rechute est souhaitable)	Age supérieur à 65 ans
Dysfonction irréversible d'un autre organe majeur (cœur, foie, rein, cerveau), sauf en cas de transplantation combinée d'un autre organe	Déséquilibre nutritionnel : obésité (IMC compris entre 30 et 35 kg/m <sup>2</sup> ) ou dénutrition
Maladie athérosclérotique non corrigée avec dysfonction ou ischémie sévère suspectée ou prouvée d'un organe, et/ou maladie coronarienne non éligible à la revascularisation	Ostéoporose sévère symptomatique
Pathologie aiguë instable (syndrome coronarien aigu, sepsis aigu, défaillance hépatique...)	Défaillance respiratoire imposant une ventilation mécanique invasive ou un support d'oxygénation extracorporelle
Hémorragie non contrôlable	Colonisation ou infection extra pulmonaire par des bactéries ou champignons hautement résistants ou virulents
Infections chroniques par des germes virulents et/ou résistants, mal contrôlés avant la transplantation	Hépatite B ou C, VIH (la transplantation peut être réalisée si la maladie est stable : ARN VIH indétectable, absence de signes de cirrhose ou d'hypertension portale)
Infection active à <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Infection à <i>Burkholderia cenocepacia</i> , <i>Burkholderia gladioli</i> , et à <i>Mycobacterium abscessus</i> multi résistant (la transplantation est possible sous réserve d'un traitement

	pré-opératoire et d'une bonne probabilité de contrôle de l'infection en post-opératoire)
Déformations thoraciques majeures et affections neuromusculaires dégénératives susceptibles d'entraver gravement la mécanique ventilatoire	Présence de facteurs de risque de complications péri- et post-opératoires : diabète, hypertension artérielle, maladies athérosclérotiques, corticothérapie prolongée, épilepsie, reflux gastro-oesophagien... (nécessité de prise en charge optimale en pré-opératoire)
Obésité (IMC≥35 kg/m <sup>2</sup> )	
Non observance documentée à un suivi ou à un traitement médical	
Troubles psychiatriques sévères non équilibrés, conduites addictives (alcool, tabac, narcotiques) récentes (au cours des 6 derniers mois) ou statut socio-intellectuel altéré perturbant profondément la coopération du patient et l'observance à un suivi ou à un traitement médical	
Statut fonctionnel trop limité incompatible avec une réhabilitation générale	

### ***1.1.3.2 Indications à la transplantation***

La transplantation pulmonaire doit être envisagée pour des patients atteints d'une insuffisance respiratoire chronique terminale [30] :

- Avec un risque de décès élevé (supérieur à 50%) dans les 2 ans en l'absence de transplantation
- Avec une probabilité de survie élevée (supérieure à 80%) au moins 90 jours après la transplantation
- Avec une probabilité de survie élevée (supérieure à 80%) cinq ans après la greffe, si le greffon est fonctionnel

Pour chaque pathologie sous-jacente, des critères d'orientation vers un centre de transplantation et d'inscription sur liste d'attente ont été définis par l'ISHLT. L'orientation vers un centre de transplantation doit être précoce, avant que le patient ne remplisse les critères d'inscription sur liste d'attente, afin de laisser le temps de réaliser le bilan pré-greffe et de préparer le patient à la transplantation, à la fois sur le plan physique et psychologique.

**Mucoviscidose :**

**Tableau VI :** Indications à la transplantation pulmonaire dans la mucoviscidose (ISHLT 2014) [30]

Orientation vers un centre de transplantation	Inscription sur liste d'attente
VEMS <30% ou patient ayant un VEMS déclinant rapidement malgré une prise en charge optimale	Insuffisance respiratoire chronique (avec hypoxie seule, avec hypercapnie)
Périmètre de marche de 6 minutes inférieur à 400 m	Ventilation non invasive utilisée à long terme
Développement d'une hypertension pulmonaire	Hypertension pulmonaire
Aggravation clinique caractérisée par une augmentation de la fréquence des exacerbations associée avec un des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"><li>- Un épisode d'insuffisance respiratoire aiguë nécessitant une ventilation non invasive</li><li>- Augmentation de la résistance aux antibiotiques et faible récupération clinique suite aux exacerbations</li><li>- Statut nutritionnel se dégradant malgré une supplémentation</li><li>- Pneumothorax</li><li>- Hémoptysie menaçant le pronostic vital malgré embolisation bronchique</li></ul>	Hospitalisations fréquentes et altération de l'état général et de la qualité de vie (OMS stade IV)
Déclin rapide de la fonction pulmonaire	

**BPCO :****Tableau VII :** Indications à la transplantation pulmonaire dans la BPCO (ISHLT 2014) [30]

Orientation vers un centre de transplantation	Inscription sur liste d'attente
Maladie progressive malgré un traitement optimal (médicaments, réhabilitation respiratoire, oxygénothérapie)	BODE supérieur ou égal à 7
Patient non éligible à la chirurgie de réduction de volume pulmonaire	VEMS <15-20% de la valeur théorique
Index BODE égal à 5 ou 6 (l'index BODE est un facteur pronostique de la BPCO)	Trois ou plus exacerbations sévères l'année précédente
Hypercapnie et/ou hypoxie	Une exacerbation sévère avec insuffisance respiratoire aiguë hypercapnique
VEMS <25% de la valeur théorique	Hypertension pulmonaire modérée à sévère

**FPI :****Tableau VIII :** Indications à la transplantation pulmonaire dans la FPI (ISHLT 2014) [30]

Orientation vers un centre de transplantation	Inscription sur liste d'attente
Fonction pulmonaire anormale avec capacité vitale forcée (CVF) <80% de la valeur prédite, ou DLCO (capacité de diffusion du monoxyde de carbone) <40% de la valeur prédite	Baisse de la CVF $\geq 10\%$ durant les 6 derniers mois
Preuve histopathologique ou radiologique de FPI	Baisse de la DLCO $\geq 15\%$ durant les 6 derniers mois
Toute dyspnée ou limitation fonctionnelle attribuable à une pathologie pulmonaire	Saturation <88%, ou distance <250m au test de marche de 6 minutes, ou diminution de plus de 50m de distance au test de marche de 6 minutes, sur une période de 6 mois
Toute dépendance à l'oxygénothérapie (même à l'effort seulement)	Hypertension pulmonaire
	Hospitalisation pour cause de défaillance respiratoire, exacerbation aiguë ou pneumothorax

## HTAP :

**Tableau IX** : Indications à la transplantation pulmonaire dans l'HTAP (ISHLT 2014) [30]

Orientation vers un centre de transplantation	Inscription sur liste d'attente
Stade III ou IV NYHA	Stade III ou IV NYHA après 3 mois d'un traitement optimal (comprenant des prostacyclines intraveineuses)
Maladie rapidement progressive	Périmètre de marche de 6 minutes < 350m
Utilisation des thérapies intraveineuses spécifiques de l'HTAP	Index cardiaque inférieur à 2L/min/m <sup>2</sup>
Maladie veino-occlusive pulmonaire suspectée ou prouvée	Pression dans l'oreillette droite > 15 mm Hg
	Développement d'une hémoptysie importante, de signes d'insuffisance cardiaque droite progressive.

### ***1.1.3.3 Inscription du patient sur liste d'attente***

Une fois l'indication de transplantation évoquée, le patient doit être dirigé vers un centre de transplantation. Un bilan médical exhaustif pré-greffe est réalisé : vérification de l'indication, de l'absence de contre-indications, prise en charge des comorbidités associées avec proposition de mesures correctives ou de traitements additifs, puis le dossier du patient est discuté en réunion pluridisciplinaire. Une réhabilitation générale et un réentraînement à l'effort peuvent également être réalisés, ainsi qu'une prise en charge nutritionnelle, afin de préparer le patient avant une hospitalisation qui peut être prolongée et risque d'altérer son capital musculaire ainsi que son équilibre nutritionnel. Après finalisation de l'inscription sur la liste d'attente, le patient est ensuite suivi régulièrement jusqu'à la greffe [31].

Toutes ces étapes nécessitent du temps, mais cette période de préparation à la greffe est nécessaire pour que le patient puisse mûrir son projet de greffe : accepter la gravité de sa pathologie, les risques opératoires liés à la transplantation, et les changements que la greffe va entraîner dans sa vie quotidienne.

La durée médiane d'attente avant greffe pulmonaire a diminué : elle est de 3,8 mois pour les patients inscrits entre 2006 et 2011 d'après l'ABM, alors qu'elle était de 10,5 mois pour les patients inscrits entre 1995 et 1998 [2]. Toutefois, des disparités importantes de durée d'attente peuvent être observées, en fonction du groupe sanguin et de la taille du receveur, de son immunisation anti-HLA, et de la gravité à l'inscription. Ce sont les receveurs les plus

graves compatibles avec le greffon qui sont choisis en priorité par les équipes de transplantation lorsqu'un greffon leur est proposé. De plus, depuis 2007, les Super Urgences nationales ont été mises en place : elles permettent à des patients atteints de mucoviscidose, de fibrose pulmonaire ou de maladie vasculaire pulmonaire présentant un risque vital de bénéficier d'une greffe en priorité sur tous les autres inscrits. Cette priorité est accordée pour 8 jours et peut être renouvelée une fois.

En moyenne, un an après l'inscription en liste d'attente pulmonaire, 86% des patients sont greffés, 10% restent en attente et 4% sont décédés ou sortis de liste pour aggravation selon les données de l'ABM en 2011 [2].

#### I.1.4. Principales complications

Malgré les progrès réalisés dans la prise en charge des patients transplantés pulmonaires, les complications restent fréquentes, et l'incidence élevée du rejet chronique diminue la survie à long terme. Parmi les principales complications, on peut distinguer les complications péri-opératoires telles que la dysfonction aiguë primitive du greffon, les complications liées à la chirurgie (hémorragie, complications anastomotiques, complications pleurales...), les infections et le rejet. [32]

**Tableau X :** Principales causes de décès après la greffe chez les patients transplantés pulmonaires, d'après le registre 2015 de l'ISHLT [4]

Causes de décès	0-30 jours	30 jours-1 an	3-5 ans	>10 ans
<b>Technique chirurgicale</b>	11,3%	3,6%	0,5%	0,8%
<b>Dysfonction aiguë primitive du greffon</b>	<b>24,3%</b>	16,6%	17,6%	15,9%
<b>Cardio-vasculaire</b>	11,5%	5,3%	5%	7,3%
<b>Infection CMV</b>	0,1%	2,2%	0,2%	0,1%
<b>Infection non CMV</b>	19,3%	<b>35,2%</b>	18,2%	16,3%
<b>Rejet aigu</b>	3,6%	1,8%	0,6%	0,2%
<b>Cancer</b>	0,2%	5,1%	12,7%	16,3%
<b>Bronchiolite oblitérante</b>	0,3%	4,6%	<b>29,6%</b>	<b>21,2%</b>

### **I.1.4.1 Le risque infectieux**

Les infections sont une cause importante de mortalité précoce (elles représentent la première cause de mortalité entre 30 jours et un an après la greffe), mais aussi tardive. Tout au long de leur vie, les patients transplantés présentent un risque accru d'infections bactériennes, virales, fongiques et parasitaires. Le risque d'infection est influencé par différents facteurs, comme le type et l'intensité des immunosuppresseurs, les infections virales immunomodulatrices comme le *Cytomégalo virus* (CMV) ou le virus d'Epstein-Barr (EBV), la présence de comorbidités, et l'exposition environnementale aux pathogènes [33].

Le type d'infection après la greffe varie selon 3 principales périodes :

- au cours du **premier mois après la greffe** se développent des infections qui étaient présentes chez le donneur et le receveur avant la greffe, ainsi que des infections associées aux soins, liées à toute intervention chirurgicale lourde (infections à bactéries multi-résistantes, infections du cathéter, du site opératoire...).
- entre **1 et 6 mois après la greffe**, on observe plutôt des infections ou réactivations à herpes virus (CMV, EBV, HSV...) et des hépatites virales, ainsi que des infections opportunistes de type *Pneumocystis jiroveci*, *Aspergillus*, *Listeria monocytogenes*, *Toxoplasma gondii*.
- **au-delà des 6 premiers mois**, les infections communautaires prédominent. Cependant, pour les patients ayant fait de multiples rejets, et ayant donc bénéficié d'une immunosuppression plus intense, des infections opportunistes peuvent se développer. [34]

Afin de prévenir les infections ou réactivations à CMV, ainsi que les infections opportunistes (notamment les infections pulmonaires à *Pneumocystis jiroveci*), une stratégie de prophylaxie par valganciclovir et sulfaméthoxazole/triméthoprime est généralement mise en place après la transplantation [33].

De même, le respect des calendriers vaccinaux est recommandé pour les patients afin de prévenir la survenue des infections. Comme dans la population générale, les vaccins immunisant contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche et *Haemophilus influenzae* sont recommandés. La vaccination contre l'hépatite B, la grippe et le pneumocoque est également conseillée. Les vaccins vivants sont quant à eux contre-indiqués en raison de l'immunodépression (fièvre jaune, ROR : Rougeole-Oreillons-Rubéole, varicelle, tuberculose).

### ***1.1.4.2 Le rejet***

Le rejet fait suite à l'introduction dans l'organisme du receveur d'un greffon génétiquement différent. Son incidence est plus élevée dans la transplantation pulmonaire que dans les autres transplantations d'organes. Cette particularité peut s'expliquer d'une part par l'absence d'appariement donneur/receveur selon les groupes HLA, du fait notamment de la rareté des organes et du temps d'ischémie limité. De plus, les poumons sont des organes directement en contact avec le milieu extérieur et donc particulièrement exposés à divers pathogènes. Enfin, il s'agit d'un organe contenant de nombreuses cellules immunocompétentes qui initient le processus de reconnaissance de l'antigène.

On distingue le rejet aigu cellulaire (dépendant des lymphocytes T), le rejet humoral (lié aux anticorps) et le rejet chronique, dont l'installation est progressive.

#### ***1.1.4.2.1. Rejet aigu cellulaire***

Le rejet aigu cellulaire est lié à la reconnaissance des antigènes allogéniques du donneur par les lymphocytes T du receveur, qui s'activent, prolifèrent, et entraînent des lésions au niveau du greffon. L'incidence du rejet aigu (grade  $\geq$  A2) est de 40 à 50% pendant la première année post opératoire [32]. Plusieurs facteurs de risque pourraient favoriser le rejet aigu, tels qu'un nombre important d'antigènes HLA non appariés, un niveau d'immunosuppression insuffisant, des infections virales communautaires immunomodulatrices, et des facteurs génétiques liés au receveur (polymorphisme du gène MDR1...) [35].

Le rejet aigu cellulaire est défini par l'existence d'infiltrats mononucléés périvasculaires sur les biopsies transbronchiques. La classification des rejets aigus distingue le rejet aigu vasculaire (A0 à A4) et le rejet aigu bronchique (B0 à B2, BX) (tableau XI).

**Tableau XI** : Classification du rejet aigu d'après l'ISHLT (2007) [32,36]

A : rejet aigu vasculaire		Description
Grade 0	Aucun	Pas d'anomalie
Grade 1	Minimal	Infiltrats mononucléés périvasculaires peu fréquents, plus particulièrement autour des veinules, 2-3 cellules d'épaisseur
Grade 2	Léger	Infiltrats mononucléés fréquents autour des artérioles et veinules; facilement visibles à faible grossissement, pouvant contenir des éosinophiles; une inflammation endothéliale peut être présente; pas d'infiltration des septums interalvéolaires ou des alvéoles
Grade 3	Modéré	Infiltrats mononucléés denses et fréquents autour des artérioles et des veinules, s'étendant vers les septums interalvéolaires et les alvéoles; une inflammation endothéliale est généralement présente de même qu'une hyperplasie des macrophages et cellules épithéliales alvéolaires; présence fréquente d'éosinophiles et neutrophiles
Grade 4	Sévère	Infiltrats mononucléés diffus périvasculaires, interstitiels et alvéolaires avec lésions des pneumocytes et présence de cellules nécrotiques et de neutrophiles dans les alvéoles, de membranes hyalines, d'hémorragie intra-alvéolaire et de vasculite nécrosante

B : inflammation bronchiolaire		Description
Grade 0	Aucune	Pas d'anomalie
Grade 1	Bas grade	Inflammation de la sous-muqueuse des bronchioles, qui est inconstante; pas d'infiltration de l'épithélium par les lymphocytes
Grade 2	Haut grade	Plus importante infiltration de la sous-muqueuse des bronchioles avec plus grand nombre d'éosinophiles et plasmocytes; infiltration lymphocytaire, atteinte épithéliale avec nécrose et métaplasie et éventuellement ulcérations et exsudat fibrinopurulent
Grade X	Non évaluable	Matériel insuffisant

Le rejet aigu, de par sa symptomatologie peu spécifique (toux, perte fonctionnelle respiratoire), est difficile à différencier d'une infection. Il peut également être totalement asymptomatique, et sera suspecté sur une diminution du VEMS. Tout épisode infectieux doit donc être exploré afin de vérifier l'absence de rejet, qui sera diagnostiqué de façon formelle par l'analyse histologique d'une biopsie transbronchique. Le diagnostic peut également être posé rétrospectivement suite à l'amélioration des images radiologiques et la correction des explorations fonctionnelles respiratoires après administration de corticoïdes à fortes doses.

Le traitement du rejet aigu cellulaire repose sur une intensification de l'immunosuppression grâce à l'administration intraveineuse de corticoïdes à fortes doses suivies de doses orales décroissantes. En cas de corticorésistance, les sérums antilymphocytaires peuvent être utilisés.

#### ***1.1.4.2.2. Rejet humoral***

La présence d'anticorps anti-HLA dirigés spécifiquement contre le donneur (DSA : Donor specific antibodies) contribue au rejet humoral dans la greffe d'organes. Ce rejet humoral lié aux DSA est bien caractérisé en transplantation rénale, sa définition est toutefois moins avancée en transplantation pulmonaire. L'atteinte des cellules endothéliales du greffon serait principalement causée par une cytotoxicité médiée par la voie du complément, activée par les DSA. D'autres mécanismes indépendants du complément pourraient également être responsables des lésions au niveau des cellules endothéliales de la

microcirculation (inflammation, cytotoxicité médiée par les anticorps via le fragment Fc...). Afin de faciliter le diagnostic de rejet humoral, l'ISHLT vient d'établir des critères diagnostiques qui se basent sur la présence de différents items : dysfonction du greffon, histologie évocatrice, dépôt de C4d au niveau de la microcirculation (biomarqueur du rejet humoral), présence de DSA [37].

La plasmaphérèse, les immunoglobulines intraveineuses ou le rituximab peuvent être utilisés dans le traitement du rejet humoral afin de réduire l'immunité médiée par les anticorps [35].

#### ***1.1.4.2.3. Rejet chronique***

La bronchiolite oblitérante est la principale manifestation du rejet chronique dans la greffe pulmonaire. Le terme de syndrome de bronchiolite oblitérante (BOS) est utilisé pour caractériser les patients qui présentent une diminution progressive et irréversible du VEMS. Ses différents stades de sévérité sont corrélés à l'intensité du déclin du VEMS (BOS 0 à BOS 3). Il s'agit de la première cause de décès à long terme, elle touche 9,3% des patients à 1 an après la greffe, 41,1% à 5 ans et 64,6% à 10 ans d'après les données du registre de l'ISHLT (2015) [4]. Elle est caractérisée par un phénomène fibroprolifératif excessif, lié à une régénération épithéliale inefficace et une cicatrisation tissulaire aberrante, et aboutit à l'oblitération totale de la lumière bronchique.

Le principal facteur de risque suspecté est le rejet aigu. Le développement d'anticorps anti HLA après la greffe, la pneumonie à CMV, les infections à virus communautaires et le reflux gastro-œsophagien pourraient également favoriser la survenue de la bronchiolite oblitérante [32]. L'absence de traitement efficace rend sa prévention et sa détection précoce indispensables. La surveillance à domicile de la fonction respiratoire des patients à l'aide d'un spiromètre est un outil intéressant afin de détecter précocement toute complication (rejet aigu, infection...) qui serait un facteur de risque d'évolution vers une dysfonction chronique du greffon [38].

La prévention du rejet aigu et chronique repose essentiellement sur une association de molécules immunosuppressives, et la prise régulière de ce traitement conditionne la survie du greffon à long terme.

## **I.2. Le patient greffé pulmonaire et ses médicaments**

### **I.2.1. Médicaments immunosuppresseurs de la transplantation pulmonaire**

Suite à la transplantation, un traitement immunosuppresseur qui affaiblit les défenses immunitaires de l'organisme est mis en place, afin d'éviter le rejet des poumons greffés. A la

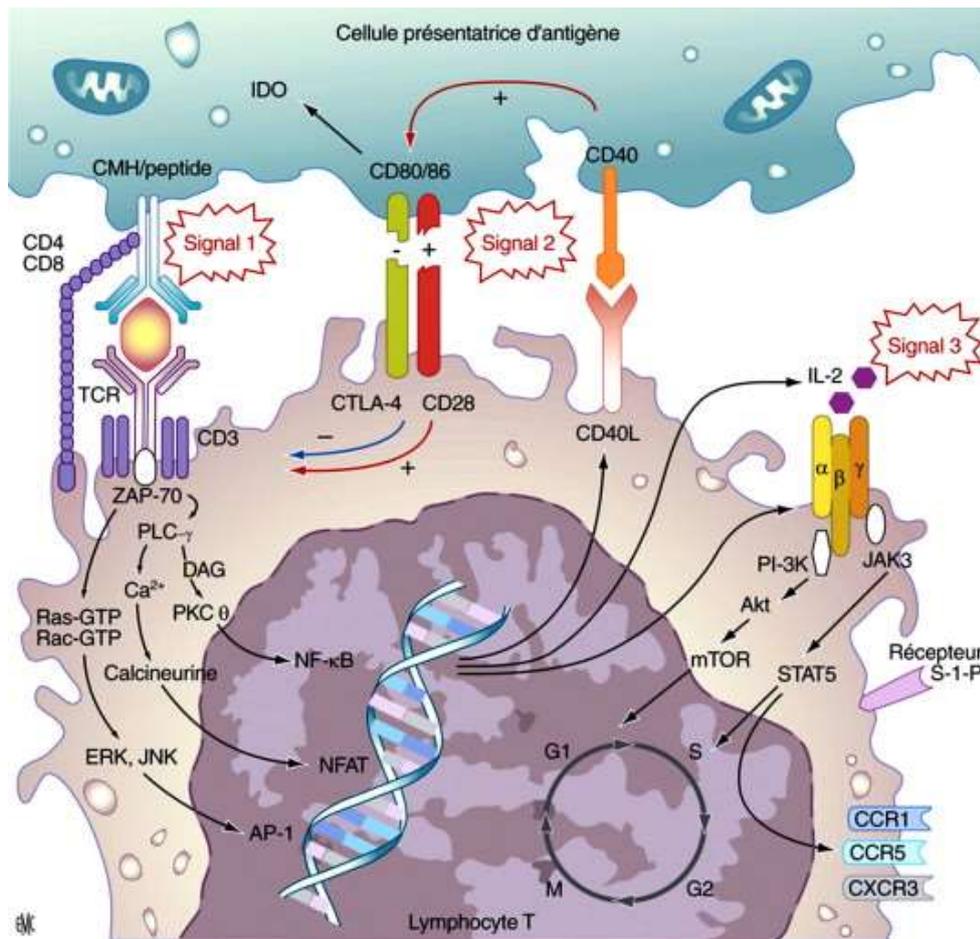
phase d'induction, le traitement doit être puissant pour prévenir le risque de rejet. A plus long terme, il faut définir une immunosuppression de maintenance, dont le rapport bénéfice/risque est le plus favorable possible : le risque infectieux (lié à une immunosuppression trop intense) tout comme le risque de rejet (en cas d'immunosuppression insuffisante) doivent être évités.

Plusieurs classes de médicaments immunosuppresseurs ont été développées pour le traitement de maintenance (anticalcineurines, antimétabolites, inhibiteurs de mTOR), ce qui permet de disposer de différentes stratégies thérapeutiques et de les adapter en fonction des caractéristiques des patients. Ces immunosuppresseurs agissent à différents niveaux de la réponse allo-immune, et empêchent l'activation ou la prolifération lymphocytaire.

### ***1.2.1.1 La réponse allo-immune***

L'activation complète d'un lymphocyte T naïf nécessite une cascade de signaux aboutissant à la prolifération des lymphocytes T.

- Le **premier signal** est induit suite à la reconnaissance d'un antigène par le récepteur TCR du lymphocyte T, il est ensuite transmis via trois voies de signalisation, dont une dépendante du couple calcium-calcineurine. La calcineurine est une sérine thréonine phosphatase, qui permet la déphosphorylation du facteur de transcription NFAT et sa translocation vers le noyau de la cellule. Le facteur de transcription NFAT ainsi activé induit la synthèse de l'interleukine 2 (IL-2), de la chaîne alpha (CD25) du récepteur à l'IL-2 et du CD40 Ligand. La liaison entre CD40 et son ligand permet d'augmenter l'expression de CD80 et CD86, molécules de co-stimulation.
- Le **deuxième signal** est provoqué par l'engagement des molécules de cosignal CD28 et CD40 Ligand, et vient renforcer le premier signal. A lui seul, le premier signal ne suffit pas à activer le lymphocyte, la participation des molécules de co-stimulation est nécessaire pour que le processus d'activation se poursuive.
- Le **troisième signal** est induit par la fixation de l'IL-2 sur son récepteur. Il permet l'activation de la protéine mTOR, qui contrôle la progression du cycle cellulaire. Cette progression dans le cycle conduit à la division cellulaire et à la prolifération clonale des lymphocytes T. La prolifération cellulaire requiert la synthèse de nucléotides puriques et pyrimidiques, dépendant de deux enzymes, l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH) et la dihydroorotate déshydrogénase.



**Figure 3 :** Activation d'un lymphocyte T naïf (d'après Thervet *et al.*) [39]

### 1.2.1.2 Traitement d'induction

Au cours des premiers jours suivant la transplantation, un traitement court par globulines anti lymphocytes, anticorps anti CD25 ou anti CD52 peut être utilisé, afin de renforcer l'immunosuppression initiale, et diminuer l'incidence des rejets aigus. Dans une population à risque de rejet élevé comme les greffés pulmonaires, le traitement d'induction permet de réduire significativement le risque de rejet aigu, et pourrait également diminuer l'incidence de la bronchiolite oblitérante [40–42]. Lorsqu'une immunosuppression d'induction est réalisée, l'initiation d'un traitement de maintenance néphrotoxique, comme les anticalcineurines, peut également être retardé. Le risque infectieux ainsi que le risque néoplasique sont cependant augmentés par l'utilisation d'un protocole d'induction de l'immunosuppression [43].

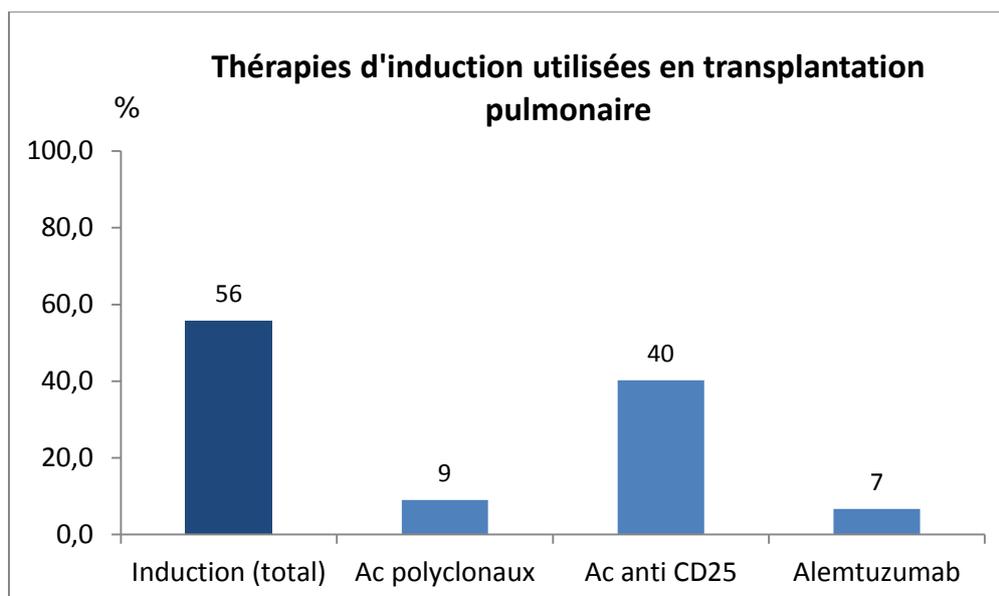
Les médicaments utilisés et les durées de traitement varient selon les équipes, on peut distinguer :

- **Anticorps polyclonaux anti-lymphocytaires** : il s'agit d'anticorps obtenus chez le lapin (THYMOGLOBULINE®, GRAFALON®) ou le cheval (ATGAM®) après

immunisation contre des lymphocytes humains. Ils entraînent une lymphopénie profonde qui porte essentiellement sur les lymphocytes T, principalement par opsonisation. Les principaux effets indésirables observés sont des tremblements, fièvre, éruptions cutanées, diarrhées, leucopénies et thrombopénies.

- **Anticorps monoclonaux déplétants** : historiquement, les anticorps anti CD3 (OKT3) ont été les premiers utilisés en transplantation d'organes, leur tolérance est toutefois médiocre car ils engendrent un important relargage de cytokines. De plus, il s'agit d'anticorps murins pouvant entraîner une immunisation chez le receveur. Plus récemment, l'utilisation d'anticorps monoclonaux humanisés anti CD52 (alemtuzumab CAMPATH®), entraînant une déplétion massive et durable des populations lymphocytaires, a été étudiée et pourrait permettre une immunosuppression de maintenance à doses réduites [44,45]. L'alemtuzumab, initialement utilisé dans la leucémie lymphoïde chronique, ne dispose cependant pas encore d'une AMM ou d'une ATU en France dans cette indication.
- **Anticorps monoclonaux non déplétants** : les anticorps anti CD25 (basiliximab SIMULECT®) se fixent sur la chaîne alpha du récepteur à l'IL-2, ce qui inhibe l'activation cellulaire T induite par l'IL-2. Leur tolérance est généralement bonne.

L'utilisation ou non d'un traitement d'induction, et le protocole mis en place varient selon les équipes. D'après le registre 2015 de l'ISHLT, 56% des patients ont bénéficié d'une thérapie d'induction, sous forme d'anticorps polyclonaux anti-lymphocytaires, d'anticorps anti CD25 ou anti CD52 (Figure 4).



**Figure 4** : Molécules utilisées dans les protocoles d'induction en transplantation pulmonaire (registre ISHLT, 2015) [4]

### ***1.2.1.3 Les anticalcineurines***

#### ***1.2.1.3.1. Ciclosporine (NEORAL®, SANDIMMUN®)***

##### ***Mécanisme d'action***

L'arrivée de la ciclosporine à partir des années 1980 permet à la transplantation d'organes de connaître un véritable essor, grâce à l'amélioration importante de la survie des greffons et à la diminution de l'incidence des rejets aigus.

La ciclosporine est un polypeptide cyclique lipophile dont l'effet thérapeutique est lié à l'inhibition du premier signal d'activation des lymphocytes T. Grâce à sa liaison avec une immunophiline intracellulaire, la cyclophiline, il se fixe sur le complexe calcineurine/calmoduline/calcium. L'activité phosphatasique de la calcineurine est inhibée, ce qui empêche la translocation des facteurs de transcription AP-1, NFAT et NF-KB. La synthèse de cytokines comme l'IL-2 est alors diminuée, ainsi que l'expression de protéines membranaires comme le CD40 Ligand. L'inhibition de l'activation des lymphocytes T conduit à la suppression de la réaction immunitaire à médiation cellulaire, mais aussi de la réaction humorale T-dépendante.

La première spécialité commercialisée est le SANDIMMUN®, elle a ensuite progressivement été remplacée par le NEORAL® qui est une micro-émulsion présentant une meilleure biodisponibilité, ainsi qu'une moindre variabilité inter et intra individuelle de son absorption. Ces deux spécialités ne sont pas substituables.

##### ***Pharmacocinétique et modalités de prise***

La biodisponibilité orale de la ciclosporine sous forme de micro-émulsion est de 20 à 50%. Son absorption est influencée par les repas, sa formulation sous forme de micro-émulsion a cependant permis une meilleure linéarité entre la dose et l'exposition (AUC) de la ciclosporine, ainsi qu'une moindre influence des prises alimentaires concomitantes. Il est toutefois recommandé aux patients de prendre ce traitement toujours de la même manière (soit pendant, soit en dehors des repas) afin de garantir une absorption régulière.

La ciclosporine est fortement métabolisée au niveau hépatique via le cytochrome P450 3A4, ce qui explique ses nombreuses interactions médicamenteuses, et son élimination est essentiellement biliaire. Sa demi-vie est très variable selon la méthode de dosage employée et la population cible, elle varie pour la forme NEORAL® entre 6,3 heures chez des volontaires sains à 20,4 heures en cas de pathologie hépatique sévère.

La ciclosporine est administrée en deux prises par jour. Les horaires de prise doivent être respectés strictement, du fait de la marge thérapeutique étroite de la ciclosporine et du

risque de rejet. Au-delà d'un intervalle de 12 heures, les concentrations sanguines ne sont plus suffisantes pour maintenir l'efficacité thérapeutique.

### **Interactions médicamenteuses**

La ciclosporine est un substrat mais aussi un inhibiteur du CYP 3A4, et elle est également un substrat et un inhibiteur de la Pgp. Le tableau suivant présente les principales interactions observées avec la ciclosporine, pouvant aboutir à :

- une **augmentation de la toxicité** de l'immunosuppresseur, du médicament associé à l'immunosuppresseur, ou bien une addition des effets toxiques (néphrotoxicité, gingivopathies)
- une **diminution de l'efficacité** de l'immunosuppresseur (risque de rejet) en cas d'association avec un inducteur enzymatique

**Tableau XII** : Principales interactions observées avec la ciclosporine (d'après le Thésaurus des interactions médicamenteuses, [46])

	<b>Risque de rejet</b>	<b>Risque de toxicité (de l'immunosuppresseur ou du médicament associé)</b>
CI (contre indiqué)	- bosentan  millepertuis	- aliskiren - dabigatran - rosuvastatine - stiripentol  jus de pamplemousse vaccins vivants atténués (fièvre jaune, ROR, varicelle, BCG)
D (déconseillé)	- modafinil - orlistat - vemurafenib	- amiodarone - Antifongiques azolés : posaconazole, itraconazole, kétoconazole - colchicine - diurétiques épargneurs de potassium : spironolactone, éplérénone, triamtérène, amiloride - dronédarone - ezetimibe - fidaxomicine - Inhibiteurs de protéase : ritonavir, atazanavir, darunavir, lopinavir, indinavir, saquinavir, tipranavir - <b>Macrolides</b> : érythromycine, clarithromycine, télithromycine - nifédipine - répaglinide

PE (précautions d'emploi)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Analogues de la somatostatine (lanreotide, octreotide, pasireotide)</li> <li>- Anti-convulsivants inducteurs enzymatiques : carbamazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone</li> <li>- clindamycine</li> <li>- efavirenz, névirapine</li> <li>- rifampicine, rifabutine</li> <li>- terbinafine</li> <li>- ticlopidine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- acide fusidique</li> <li>- ambrisentan</li> <li>- Antifongiques azolés : fluconazole, voriconazole</li> <li>- atorvastatine, simvastatine</li> <li>- chloroquine</li> <li>- danazol</li> <li>- diltiazem, verapamil</li> <li>- Diurétiques de l'anse et diurétiques thiazidiques</li> <li>- fénofibrate</li> <li>- lercanidipine</li> <li>- <b>Macrolides</b> : josamycine, azithromycine, roxithromycine, midécamycine</li> <li>- Médicaments néphrotoxiques : <b>AINS</b>, aminosides, vancomycine, amphotéricine B, méthotrexate</li> <li>- nicardipine</li> <li>- pristinamycine</li> </ul>
---------------------------------	--	--

### **Suivi thérapeutique pharmacologique (STP)**

La ciclosporine est caractérisée par un **index thérapeutique étroit**, c'est-à-dire que la concentration minimale efficace et la concentration maximale tolérée sont proches, et une importante variabilité intra et interindividuelle. Les taux sanguins des anticalcineurines doivent donc être surveillés et imposent pour le patient transplanté pulmonaire des dosages réguliers. Les principaux objectifs de ce STP sont de diminuer le risque de rejet lié à une dose insuffisante et de réduire les effets toxiques liés à une dose excessive.

Pour la ciclosporine, la concentration résiduelle c0 (juste avant la prise du matin) ainsi que la concentration sanguine mesurée deux heures après la prise c2 sont utilisées en pratique courante pour adapter les doses. Plusieurs études ont montré la supériorité de la mesure du c2 par rapport au c0, avec une meilleure corrélation à l'exposition (AUC0-4) et à la probabilité de développer un rejet aigu [47]. Les concentrations cibles sont dépendantes de l'âge du receveur, de la durée écoulée depuis la greffe et de l'organe transplanté.

#### ***1.2.1.3.2. Tacrolimus (PROGRAF®, ADVAGRAF®, MODIGRAF®, ADOPORT®, ENVARSUS®)***

#### **Mécanisme d'action**

Le second anticalcineurine développé est le tacrolimus. Sa structure s'apparente à celle d'un macrolide qui, tout comme la ciclosporine, se lie avec une immunophiline intracellulaire (dans ce cas, il s'agit de la protéine FKBP12) afin de former un complexe inhibant l'activité phosphatase de la calcineurine. La translocation du facteur de transcription

NFAT est alors impossible, ce qui empêche la transcription des gènes produisant des cytokines. Ce blocage du premier signal permet ainsi d'empêcher l'activation des lymphocytes T, la prolifération T dépendante des lymphocytes B, la production de lymphokines et l'expression du récepteur de l'IL-2.

Le tacrolimus est commercialisé sous forme de spécialités à libération immédiate (PROGRAF®, MODIGRAF®, ADOPORT®) ou prolongée (ADVAGRAF®, ENVARSUS®). Ces différentes spécialités ne sont pas substituables entre elles sans suivi des concentrations plasmatiques.

### ***Pharmacocinétique et modalités de prise***

La biodisponibilité orale moyenne du tacrolimus est faible et variable : elle est comprise entre 20 et 25% et son absorption est influencée par la nourriture. Lorsque le tacrolimus est pris à jeun, sa vitesse et son taux d'absorption sont augmentés. Il est donc recommandé aux patients de le prendre à distance des repas, une heure avant ou deux à trois heures après.

Le tacrolimus est principalement métabolisé au niveau du foie par le CYP450 3A4, et pour partie au niveau des entérocytes. Il est également un substrat de la Pgp. De nombreuses interactions médicamenteuses sont donc observées, comme pour la ciclosporine. Sa demi-vie est variable, comprise entre 15,6 heures chez le transplanté rénal et 43 heures chez les sujets sains. Le tacrolimus est majoritairement éliminé par voie biliaire.

Le tacrolimus peut être administré en une ou deux prises par jour (forme à libération immédiate ou prolongée). Tout comme la ciclosporine, les horaires de prise doivent être respectés strictement, afin d'éviter le risque de rejet lié à des concentrations insuffisantes de tacrolimus.

### ***Interactions médicamenteuses***

Le tacrolimus est un substrat du CYP 3A4 et de la Pgp. Il présente un profil d'interactions comparable à la ciclosporine, avec notamment une sensibilité aux inducteurs et inhibiteurs enzymatiques du CYP 3A4 et de la Pgp. Les principales interactions observées sont résumées dans le tableau ci-dessous :

**Tableau XIII :** Principales interactions médicamenteuses du tacrolimus (d'après le Thésaurus des interactions médicamenteuses, [46])

	<b>Risque de rejet</b>	<b>Risque de toxicité (de l'immunosuppresseur ou du médicament associé)</b>
CI (contre indiqué)	millepertuis	- dabigatran - stiripentol  jus de pamplemousse vaccins vivants atténués (fièvre jaune, ROR, varicelle, BCG)
D (déconseillé)	vemurafenib	- Antifongiques azolés : posaconazole, itraconazole, kétoconazole - Diurétiques épargneurs de potassium : spironolactone, éplérénone, triamtérène, amiloride - dronédarone - Inhibiteurs de protéase : ritonavir, atazanavir, darunavir, lopinavir, indinavir, saquinavir, tipranavir - <b>Macrolides</b> : josamycine, érythromycine, clarithromycine, télichromycine
PE (précautions d'emploi)	- Anti-convulsivants inducteurs enzymatiques : carbamazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone - clindamycine - efavirenz, névirapine - rifampicine, rifabutine	- amiodarone - Antifongiques azolés : fluconazole, voriconazole - danazol - diltiazem, verapamil - Médicaments néphrotoxiques : <b>AINS</b> , aminosides, vancomycine, amphotéricine B, méthotrexate - <b>Macrolides</b> : azithromycine, roxithromycine - nifédipine - oméprazole, lansoprazole - pristinaquine

### **Suivi thérapeutique pharmacologique**

Le tacrolimus est un médicament à **marge thérapeutique étroite**, sa variabilité inter et intra individuelle est importante, un suivi thérapeutique pharmacologique est donc réalisé afin d'optimiser les doses. Le dosage est réalisé sur sang total du fait de la concentration intra-érythrocytaire importante du tacrolimus.

La concentration résiduelle (c0) est utilisée en pratique courante, et la concentration cible varie en fonction du type de greffe (rénal, pulmonaire...), de l'âge du receveur et de la durée écoulée depuis la greffe.

### ***1.2.1.3.3. Effets indésirables des anticalcineurines***

Les anticalcineurines sont responsables de nombreux effets indésirables, dont les principaux sont résumés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau XIV** : Principaux effets indésirables des anticalcineurines

<b>Médicament</b>	<b>Ciclosporine</b>	<b>Tacrolimus</b>
<b>Effets indésirables les plus fréquents</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Tremblements, céphalées</li><li>- Hypertension artérielle</li><li>- Hypertrophie gingivale</li><li>- Hirsutisme</li><li>- Insuffisance rénale</li><li>- Hyperlipidémie, hyperglycémie</li><li>- Myalgies, crampes musculaires</li><li>- Augmentation du risque infectieux</li><li>- Augmentation du risque néoplasique</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Tremblements, céphalées</li><li>- Hypertension artérielle</li><li>- Insuffisance rénale</li><li>- Alopécie</li><li>- Meilleur profil lipidique que la ciclosporine mais risques de troubles de la glycorégulation plus importants</li><li>- Augmentation du risque infectieux</li><li>- Augmentation du risque néoplasique</li></ul>

### ***1.2.1.4 Les antimétabolites***

#### **Mycophénolate mofétil CELLCEPT® et mycophénolate sodique MYFORTIC®**

##### ***Mécanisme d'action***

L'acide mycophénolique est un inhibiteur de l'IMPDH (Inosine Monophosphate Déshydrogénase), enzyme clé de la synthèse *de novo* des nucléotides à base de guanine. Il empêche ainsi la réplication de l'ADN, et donc la prolifération des lymphocytes B et T qui dépendent exclusivement de cette voie de synthèse.

La réduction de la fréquence des rejets aigus et l'amélioration de la survie des patients avec le mycophénolate mofétil l'ont conduit à remplacer l'azathioprine comme antimétabolite de choix en transplantation pulmonaire [48].

Le mycophénolate est commercialisé sous forme de mycophénolate mofétil (CELLCEPT®) ou de mycophénolate sodique (MYFORTIC®), nouvelle forme galénique à libération

retardée. Ces deux médicaments ne sont pas bioéquivalents, toute substitution doit être effectuée sous contrôle médical.

### ***Pharmacocinétique et modalités de prise***

Le mycophénolate mofétil est une pro-drogue de l'acide mycophénolique (MPA), son métabolite actif. Sa biodisponibilité moyenne est estimée à 94%. Le MPA est principalement métabolisé par la glucuronyltransférase (isoforme UGT1A9) en glucuronide phénolique du MPA : le MPAG. Celui-ci est ensuite reconverti en MPA libre via un cycle entéro-hépatique, responsable d'augmentations secondaires de la concentration plasmatique en MPA. La demi-vie du MPA est comprise entre 11 et 18 heures, et son excrétion est majoritairement urinaire sous forme de métabolites inactifs.

Il est prescrit en 2 prises par jour, à environ 12 heures d'intervalle (horaires de prise non stricts).

### ***Interactions médicamenteuses***

L'efficacité de l'acide mycophénolique est diminuée par les antiacides (GAVISCON®, MAALOX®...), ainsi que par les médicaments à base de charbon ou argile, qui diminuent son absorption. Il est préférable de les administrer à distance de l'acide mycophénolique (au moins 2 heures). Les médicaments interférant avec le cycle entéro-hépatique comme la cholestyramine sont également susceptibles de diminuer l'efficacité du mycophénolate mofétil.

Enfin, les fluoroquinolones et pénicillines A peuvent diminuer les concentrations d'acide mycophénolique.

### ***Suivi thérapeutique pharmacologique***

Tout comme la ciclosporine et le tacrolimus, le taux d'acide mycophénolique (MPA) dans le sang peut être dosé en routine afin de réaliser un suivi thérapeutique pharmacologique. La concentration résiduelle, juste avant la prise du matin, est dosée (c0). Une adaptation des doses peut également être effectuée en estimant l'AUC (en pratique courante, un « mini AUC » estimé à partir de 3 prélèvements sanguins est utilisé). Pour le MYFORTIC®, en raison d'un profil pharmacocinétique différent du CELLCEPT®, il n'est pas encore possible d'estimer l'AUC.

### ***Effets indésirables***

Les principaux effets indésirables rencontrés sont des troubles digestifs, il est d'ailleurs conseillé de prendre le mycophénolate pendant les repas afin d'améliorer la tolérance digestive. La nouvelle présentation galénique sous forme de comprimés gastr protégés à libération lente (MYFORTIC®) permettrait l'amélioration de cette tolérance

digestive. Des troubles hématologiques (anémie, leucopénie, thrombopénie) peuvent aussi être observés. De plus, comme pour tous les immunosuppresseurs, les risques infectieux et néoplasique sont augmentés.

Enfin, le MPA est classé tératogène majeur chez l'homme. L'instauration du traitement nécessite l'information par le prescripteur des patientes en âge de procréer et des hommes sexuellement actifs de ce risque, ainsi que la signature semestrielle d'un accord de soin et le contrôle des  $\beta$  HCG à l'initiation du traitement chez les femmes en âge de procréer. Une contraception efficace doit être utilisée pendant toute la durée du traitement, et 6 semaines après son arrêt [49].

### ***1.2.1.5 Les inhibiteurs de mTOR***

#### **Everolimus CERTICAN®**

##### ***Mécanisme d'action***

L'everolimus est un macrolide de structure proche du tacrolimus qui se lie lui aussi à l'immunophiline FKBP12. Le complexe ainsi formé inhibe la protéine mTOR, une sérine thréonine kinase (mammalian Target of Rapamycine). Le cycle cellulaire se trouve alors bloqué en phase G1, la prolifération des lymphocytes T est inhibée.

##### ***Pharmacocinétique et modalités de prise***

L'absorption de l'everolimus est influencée par l'alimentation, il est donc conseillé aux patients de prendre leur traitement toujours de la même façon, soit pendant soit en dehors des repas. L'everolimus est métabolisé par le CYP3A4 et la Pgp, et son élimination est essentiellement fécale (80%). Sa demi-vie est de 28 heures en moyenne.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale, les doses devront cependant être adaptées en cas d'insuffisance hépatique.

L'everolimus est administré en deux prises journalières, à 12 heures d'intervalle. En cas de co-administration avec la ciclosporine, l'everolimus doit être pris en même temps. Par contre, s'il est prescrit en association avec le tacrolimus, une heure d'écart entre les prises est nécessaire.

##### ***Interactions médicamenteuses***

L'everolimus est un substrat du CYP3A4 et de la Pgp, il peut donc être déséquilibré en cas d'association avec des inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4 et/ou de la Pgp.

Les principales interactions médicamenteuses observées avec l'everolimus sont décrites dans le tableau suivant :

**Tableau XV :** Principales interactions médicamenteuses de l'everolimus (d'après le Thésaurus des interactions médicamenteuses [46])

	<b>Risque de rejet</b>	<b>Risque de toxicité (de l'immunosuppresseur ou du médicament associé)</b>
CI (contre indiqué)	millepertuis	jus de pamplemousse vaccins vivants atténués (fièvre jaune, ROR, varicelle, BCG)
D (déconseillé)		- Antifongiques azolés : posaconazole, itraconazole, kétoconazole, voriconazole - dronédarone - Inhibiteurs de protéase : ritonavir, atazanavir, darunavir, lopinavir, indinavir, saquinavir, tipranavir - <b>Macrolides</b> : érythromycine, clarithromycine, télichromycine
PE (précautions d'emploi)	- Anti-convulsivants inducteurs enzymatiques : carbamazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone - efavirenz, névirapine - rifampicine, rifabutine	- Antifongique azolé : fluconazole - diltiazem, verapamil - nicardipine

### ***Suivi thérapeutique pharmacologique***

Comme pour le tacrolimus, le suivi thérapeutique pharmacologique de l'everolimus repose sur la mesure de la concentration résiduelle (c0), qui est un bon reflet de l'exposition totale de ce médicament. Ce suivi permet de prévenir la toxicité de l'everolimus ainsi que le risque de rejet.

En cas d'association avec l'everolimus, les anticalcineurines sont prescrits à doses réduites afin de diminuer le risque de néphrotoxicité, les concentrations cibles de ciclosporine et de tacrolimus sont donc diminuées.

### ***Effets indésirables***

L'everolimus possède un profil de tolérance différent des autres immunosuppresseurs, ses principaux effets indésirables sont des retards de cicatrisation, des troubles hématologiques (anémie, leucopénie, thrombopénie), des troubles lipidiques,

une protéinurie, des oedèmes et des aphtes. Le risque d'infection est également augmenté, comme pour tous les immunosuppresseurs. Il posséderait toutefois des propriétés antitumorales, anti-fibroprolifératives et son association aux anticalcineurines aurait un effet néphroprotecteur grâce à la réduction des doses d'anticalcineurines néphrotoxiques.

### ***1.2.1.6 Les corticoïdes***

**Prednisolone (SOLUPRED®), prednisone (CORTANCYL®)**

#### ***Mécanisme d'action***

Les glucocorticoïdes, en plus de leur activité anti-inflammatoire, possèdent des propriétés immunodépressives. Après fixation sur leur récepteur intracellulaire, le complexe glucocorticoïdes-récepteur ainsi formé est transloqué dans le noyau où il se lie avec des séquences d'ADN spécifiques (GRE : Glucocorticoid Response Elements), induisant une régulation de la transcription. Les glucocorticoïdes agissent également sur les facteurs de transcription AP-1 et NF-KB, responsables de l'expression de nombreuses cytokines. Enfin, les glucocorticoïdes seraient capables de modifier la structure de la chromatine, ce qui entraînerait un enroulement plus serré de l'ADN, réduisant l'accès des facteurs de transcription à leur site de fixation et ainsi inhibant l'expression des gènes concernés [50].

Les glucocorticoïdes sont utilisés dans l'immunosuppression d'induction, de maintenance, et dans le traitement des rejets aigus.

#### ***Pharmacocinétique et modalités de prise***

La biodisponibilité de la prednisone est d'environ 80%, elle est ensuite transformée en son métabolite actif, la prednisolone, via métabolisation hépatique. La demi-vie de la prednisone est de 3,4 à 3,8 heures, celle de la prednisolone est comprise entre 2,5 et 3,5 heures, et l'élimination se fait principalement par voie urinaire.

Les glucocorticoïdes sont prescrits en une fois par jour pendant les repas, généralement le matin, en raison du risque d'insomnie.

#### ***Interactions médicamenteuses***

Les corticoïdes doivent être utilisés avec prudence en cas d'association à des médicaments qui diminuent la kaliémie (diurétiques hypokaliémiants, laxatifs stimulants, amphotéricine B...), car ils sont eux-même hypokaliémiants. L'hypokaliémie est en effet un facteur favorisant les troubles du rythme cardiaque, et notamment les torsades de pointe. L'acide acétylsalicylique à dose anti-inflammatoire est également déconseillé, du fait d'une augmentation du risque hémorragique.

## **Effets indésirables**

Les effets indésirables des glucocorticoïdes sont nombreux, surtout lorsqu'ils sont utilisés au long cours, on peut notamment retenir :

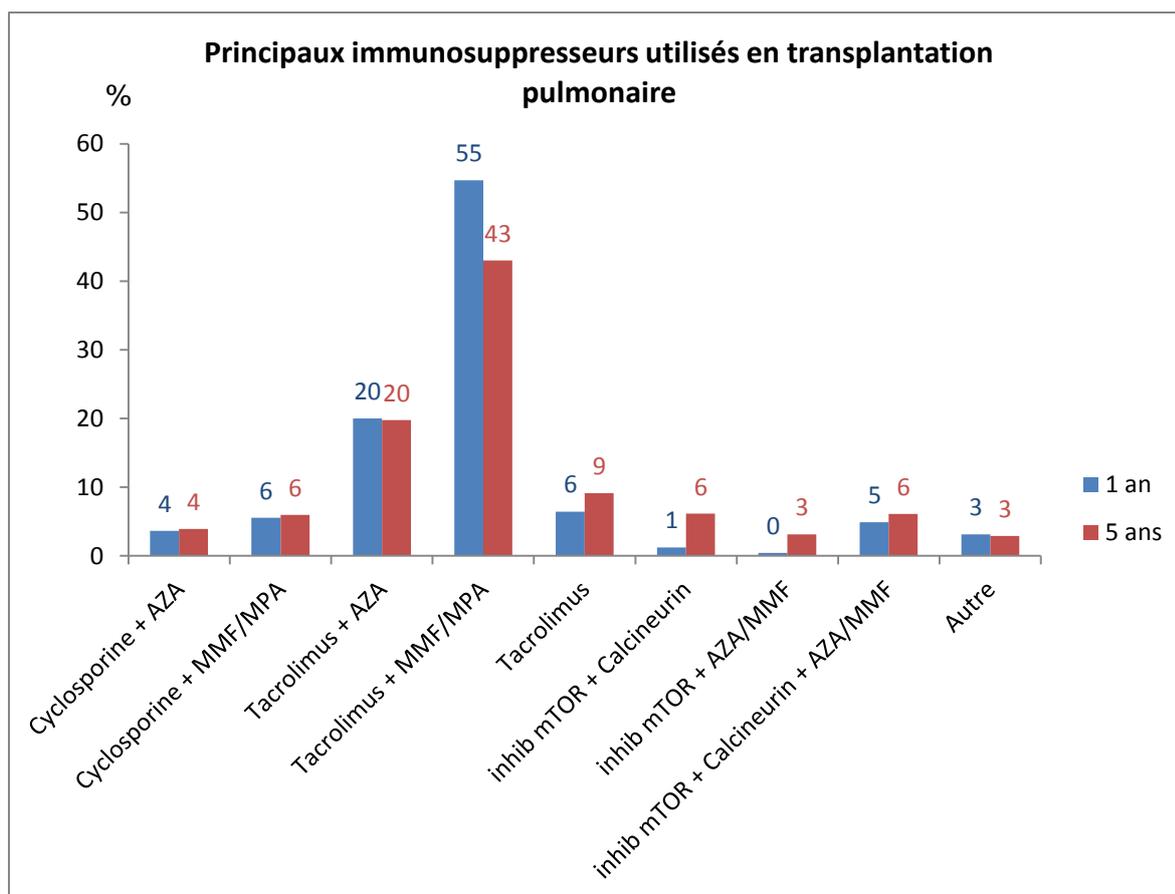
- Les troubles hydro-électrolytiques : l'hypokaliémie et la rétention hydro-sodée (effet indésirable très visible, qui risque de perturber l'image de soi des patients)
- Hypertension
- Diabète
- Troubles lipidiques
- Ostéoporose et faiblesse musculaire
- Modification de l'humeur (euphorie, insomnie)
- Troubles oculaires (glaucome, cataracte)
- Augmentation du risque d'infections

En raison de ces effets indésirables très délétères sur le long terme, l'objectif des protocoles d'immunosuppression est de diminuer au maximum la dose de corticoïdes prescrite, leur arrêt total n'est cependant pas recommandé.

### ***1.2.1.7 Stratégies d'immunosuppression***

La thérapeutique mise en place est généralement une association de plusieurs molécules ayant des propriétés immunosuppressives. L'utilisation de plusieurs immunosuppresseurs est synergique : elle permet de bloquer le système immunitaire à différents niveaux, et de diminuer la toxicité spécifique de chaque molécule. Il n'existe pas de consensus concernant le protocole immunosuppresseur, qui reste du domaine de chaque équipe, cependant l'association **d'un anticalcineurine, d'un antimétabolite et de corticoïdes** est prescrite chez 81,8% des patients un an après la greffe d'après le registre 2015 de l'ISHLT (Figure 5).

Les inhibiteurs de mTOR ne sont généralement pas utilisés en première intention, notamment à cause du risque de retard de cicatrisation, cependant leur intérêt repose par la suite sur leur effet antiprolifératif et antitumoral. Ils inhiberaient la prolifération des fibroblastes, ce qui pourrait permettre de ralentir la progression de la bronchiolite oblitérante [51]. De plus, l'association d'un inhibiteur de mTOR à un anticalcineurine (ciclosporine ou tacrolimus) permet de réduire les doses des anticalcineurines néphrotoxiques, et ainsi de préserver la fonction rénale [52,53].



**Figure 5 :** Principaux immunosuppresseurs utilisés en transplantation pulmonaire, en association avec des corticoïdes, à un an ou cinq ans après la greffe (d'après le registre 2015 de l'ISHLT [4])

### ***1.2.1.8 Stratégie thérapeutique utilisée au CHU de Bordeaux***

Au CHU de Bordeaux, le protocole suivant est appliqué :

- Traitement d'induction : administration de **THYMOGLOBULINE®** (immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains) : un flacon (25mg/5ml) /10 kg au moment du déclampage de l'artère pulmonaire, répété jusqu'à l'obtention d'un taux de  $CD2+ < 50/mm^3$ .

La THYMOGLOBULINE® est utilisée pour tous les patients, sauf en cas d'infection (notamment dans le cas des patients atteints de mucoviscidose).

- Traitement de maintenance :
  - o la **ciclosporine** (2 mg/kg/jour) est débutée au bloc par voie intraveineuse, son administration peut toutefois être retardée en cas d'insuffisance rénale aiguë

per opératoire (si le patient a reçu de la THYMOGLOBULINE®, elle peut être retardée de 24 heures). Un relais per os est effectué par la suite.

- le **mycophénolate mofétil** : une dose de 1 g matin et soir est utilisée pour les transplantations bi-pulmonaires, ou de 3 g en cas de transplantation cardio-pulmonaire.
- **corticoïdes** : 250 mg (en bolus per opératoire) puis 1 mg/kg, et 0,5 mg/kg à partir de J7. Les posologies sont diminuées progressivement jusqu'à la dose minimale efficace.

En cas de rejet corticorésistant ou récidivant, une modification de la stratégie thérapeutique est réalisée : la ciclosporine est switchée par le **tacrolimus (PROGRAF®)**.

De même, en cas de dysfonction du greffon ou d'apparition de bronchiolite oblitérante, la ciclosporine est switchée par le **tacrolimus (PROGRAF®)**, qui peut également être associé à l'**everolimus (CERTICAN®)**, afin de ralentir le déclin de la fonction respiratoire.

### **I.2.2. Les autres médicaments prescrits chez les patients greffés : la prophylaxie anti-infectieuse**

Afin de réduire le risque infectieux lié à l'immunosuppression, la prescription d'une prophylaxie anti-infectieuse ciblant les infections les plus fréquentes après la greffe (infections virales à herpès, *Pneumocystis jiroveci*, *Toxoplasma gondii*) est recommandée.

Un traitement prophylactique par **sulfaméthoxazole/triméthoprim 800/160 mg (BACTRIM FORTE®)** en trois prises par semaine (généralement le lundi, mercredi et vendredi matin) est mis en place. Celui-ci devra être pris à vie, et permet de prévenir les infections pulmonaires, plus particulièrement celles à *Pneumocystis jiroveci*. Les principaux effets indésirables observés sont des manifestations cutanées, allergiques et des troubles hématologiques (leucopénie, thrombopénie, anémie). En cas d'intolérance, des aérosols de **pentamidine (PENTACARINAT®)** sont réalisés une fois par mois à l'hôpital.

Pour prévenir les infections ou réactivations du cytomégalovirus (CMV), une prophylaxie par **valganciclovir (ROVALCYTE®)** est mise en place. Le patient prend deux comprimés de valganciclovir le matin (à adapter en fonction de la clairance rénale), la durée du traitement varie de 3 à 6 mois selon les sérologies du donneur et du receveur :

- Si le donneur est CMV- et le receveur CMV - : il n'y a pas de prophylaxie
- Si le donneur est CMV+ et le receveur CMV + : la prophylaxie dure 3 mois
- Si le donneur est CMV- et le receveur CMV + : la prophylaxie dure 3 mois

- Si le donneur est CMV+ et le receveur CMV- : il s'agit de la situation présentant le plus haut risque, 6 mois de prophylaxie par valganciclovir sont nécessaires.

Les principaux effets indésirables observés sont des troubles hématologiques (anémie, leucopénie, thrombopénie), des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées) et des troubles neuropsychiques (dépression, anxiété, insomnie, céphalées). De plus, il s'agit d'un médicament tératogène, nécessitant l'utilisation d'une méthode de contraception efficace.

Médicaments immunosuppresseurs et anti-infectieux constituent le cœur des traitements du patient greffé. D'autres médicaments, souvent utilisés dans la prise en charge des effets indésirables liés aux immunosuppresseurs, peuvent également être prescrits.

### **I.2.3. Les complications liées aux effets indésirables des immunosuppresseurs**

Les immunosuppresseurs doivent être poursuivis pendant toute la durée de vie du greffon, cependant leur utilisation prolongée est responsable d'importantes complications pour les patients greffés. Ainsi, selon le registre 2015 de l'ISHLT, 5 ans après la greffe, 80,7% des patients présentent une hypertension artérielle, 53,3% une insuffisance rénale, 57,9% une hyperlipidémie et 39,5% sont diabétiques (sachant qu'environ 30% des patients atteints de mucoviscidose sont déjà diabétiques au moment de la greffe) [4]. L'ostéoporose est également fréquente après transplantation, elle est principalement liée aux glucocorticoïdes. Ces comorbidités impliquent la prescription de médicaments supplémentaires (antihypertenseurs, hypocholestérolémiants, antidiabétiques, anti-ostéoporotiques) qui rajoutent encore à la complexité du traitement des patients greffés.

De plus, du fait du traitement immunosuppresseur qui affaiblit le système immunitaire, l'incidence des infections est augmentée chez les patients greffés. Cette sensibilité accrue aux infections implique pour le patient une plus grande attention aux signes d'alerte qui pourraient révéler une infection, l'adoption d'une hygiène de vie adaptée, le respect du calendrier de vaccination, et la prise d'une prophylaxie anti-infectieuse.

Enfin, les patients transplantés ont un risque néoplasique plus important que la population générale. La dépression du système immunitaire favorise des infections virales qui sont souvent en cause dans la carcinogenèse, comme HHV8, les virus de l'hépatite B et C, les papillomavirus 16 et 18, et EBV. L'immunité antitumorale du patient est également affaiblie par les immunosuppresseurs, expliquant l'évolution plus agressive de ces tumeurs. Certains immunosuppresseurs pourraient également posséder des propriétés carcinogènes, comme la ciclosporine ou le tacrolimus [54]. Les cancers les plus fréquemment observés sont les syndromes lymphoprolifératifs (post-transplant lymphoproliferative disorder : PTLD), qui sont

liés à une primo-infection ou une réactivation d'EBV, et les cancers cutanés, qui sont 20 fois plus fréquents que dans la population générale [33].

Toutes ces contraintes et complications liées aux immunosuppresseurs rendent donc pour le patient l'adhésion au traitement d'autant plus difficile.

#### **I.2.4. Observance thérapeutique, adhésion au traitement**

De nombreuses études ont été menées pour évaluer l'observance des patients au traitement médicamenteux dans le cadre de maladies chroniques. Les résultats sont variables selon les études, notamment du fait de la difficulté à mesurer l'observance, mais aussi à la définir. Selon la définition de Haynes en 1979, l'observance (« compliance ») correspond à « *l'importance avec laquelle les comportements d'un individu, en terme de prise médicamenteuse, de suivi de régimes ou de changement des habitudes de vie, coïncident avec les conseils médicaux et de santé* ». Cette vision implique cependant une certaine passivité du patient, qui doit appliquer les injonctions (ordonnances) dictées par le médecin, et ne prend pas en compte son autonomie. Le terme d'adhésion thérapeutique se distingue de l'observance en renvoyant à des attitudes et des motivations des patients, et ne se réduit pas au simple comportement (le patient prend ou ne prend pas son traitement). Il s'agit d'une appropriation réfléchie de la gestion de son traitement par le patient. De plus, il faut noter le caractère évolutif de l'observance au cours du temps, en fonction de facteurs psychosociaux et motivationnels, d'évènements de vie, du type de prise en charge, et du contexte. Pour résumer, le terme d'observance pourrait être utilisé lorsqu'on étudie les pratiques de soins effectives du patient, dans une dimension comportementale et mesurable, alors que l'adhésion s'intéresse aux dimensions attitudeles et motivationnelles du patient [55,56].

Afin de mesurer l'observance, des méthodes directes peuvent être utilisées, comme le dosage du produit dans le sang ; il est également possible de se baser sur des méthodes indirectes telles que les questionnaires d'observance destinés aux patients, les moniteurs électroniques des médicaments, ou le taux de renouvellement des prescriptions par les pharmaciens d'officine. Toutes ces méthodes peuvent présenter des biais ou des inconvénients et ne sont pas toujours utilisables. Les questionnaires d'observance, du fait de leur simplicité d'utilisation et de leur moindre coût, sont les plus fréquemment employés. Plusieurs ont été développés spécifiquement pour les traitements immunosuppresseurs, comme l'échelle ITAS (Immunosuppressant Therapy Adherence Instrument) ou BAASIS (Basel Assessment of Adherence Scale for ImmunoSuppressives) [57,58].

La variabilité des définitions de l'observance et des méthodes utilisées pour la mesurer expliquent les disparités entre les résultats des études d'observance. Selon une

méta-analyse réalisée par Di Matteo, le taux moyen de non observance dans les maladies chroniques est de 24,8% [59]. Dans le domaine de la transplantation rénale, de nombreuses études sur l'observance des patients ont été réalisées, et selon une revue des publications, une médiane de 22,3% des patients ne sont pas adhérents à leur traitement [60]. Pour les transplantés pulmonaires, on dispose de moins de données, le taux de non observance serait cependant compris entre 7,7% et 13% dans les études existantes [61,62]. Il faut également noter que ce taux de non observance a tendance à augmenter avec le temps [62].

Selon Baudrant-Boga *et al.*, différents facteurs, résumés dans le tableau ci-dessous, sont déterminants de l'adhésion du patient au traitement médicamenteux.

**Tableau XVI :** Dimensions et déterminants de l'adhésion du patient à son traitement médicamenteux [63]

<b>Dimensions</b>	<b>Déterminants</b>
<i>Maladie</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Perçue comme sévère, dangereuse</li> <li>- Présence/absence de symptômes (l'absence de symptômes aura un impact négatif sur l'observance)</li> </ul>
<i>Médicaments</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Complexité du traitement (nombre et répartition des prises, contraintes des prises)</li> <li>- Temps quotidien dédié au traitement, impact perçu sur la qualité de vie</li> <li>- Durée du traitement</li> <li>- Efficacité perçue du traitement</li> </ul>
<i>Facteurs démographiques et socio-économiques</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ressources matérielles</li> <li>- Accessibilité aux soins</li> <li>- Appartenance ethnique, culturelle</li> <li>- Précarité sociale</li> </ul>
<i>Patients/entourage</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Savoirs théoriques (compréhension de la maladie et des traitements)</li> <li>- Savoirs pratiques</li> <li>- Expériences antérieures (survenue d'effets indésirables, perception de l'amélioration de l'état de santé)</li> <li>- Représentations liées à la maladie et aux médicaments (croyances de santé, croyance en l'utilité des médicaments et rapport bénéfique/risque)</li> <li>- Emotions (peur, anxiété, sentiment d'échec personnel)</li> <li>- Ressources internes (estime de soi, sentiment d'auto-efficacité, motivation, sens donné à la maladie et au traitement)</li> <li>- Ressources externes (support social, environnement)</li> </ul>
<i>Système de soins</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Qualité de la relation thérapeutique patient/soignant</li> <li>- Qualité du réseau de soins</li> <li>- Disponibilité des soignants</li> <li>- Cohérence des messages délivrés</li> </ul>

Dans le cadre de la transplantation pulmonaire, plusieurs facteurs directement liés aux médicaments ont un impact négatif sur l'observance :

- Le **nombre de médicaments important**, dont certains comprimés de grande taille, difficiles à avaler.
- Le **nombre de prises** : même en regroupant au maximum les traitements, ils doivent être pris matin et soir.
- Les **contraintes liées à la prise**, notamment les horaires de prise stricts des anticalcineurines : la plupart des patients mettent des réveils ou des alarmes afin de penser à prendre leurs médicaments, et les horaires de prise peuvent parfois interférer avec leurs heures de sommeil s'ils souhaitent faire une « grasse matinée ». De plus, les modalités de prise des associations prescrites peuvent différer : le tacrolimus doit ainsi être pris à jeun, alors qu'il est conseillé de prendre le mycophénolate mofétil pendant les repas, ce qui complique encore les schémas thérapeutiques. La prise de ces médicaments et la peur de l'oubli sont donc susceptibles de générer un stress important pour le patient.
- Le **temps quotidien dédié au traitement** : la plupart des patients utilisent un pilulier afin de préparer leurs médicaments à l'avance, cependant du fait du nombre important de prises et de traitements prescrits le temps dédié à cette activité peut être conséquent. Afin de ne pas se retrouver à cours de traitement, les renouvellements d'ordonnance doivent également être anticipés, d'autant plus que les immunosuppresseurs doivent souvent être commandés par les pharmacies et ne sont pas immédiatement disponibles. La gestion des médicaments prend donc une place importante dans la vie des patients après la greffe, et nécessite organisation et anticipation.
- Les **nombreux effets indésirables des immunosuppresseurs** : certains sont très visibles et peuvent perturber l'image du corps du patient comme l'hirsutisme ou l'hypertrophie gingivale, ainsi que les œdèmes et la prise de poids générés par les corticoïdes. D'autres, bien que moins perceptibles au premier regard, ont des conséquences importantes à long terme : hypertension artérielle, insuffisance rénale, diabète... L'impact négatif perçu par les patients des effets indésirables des médicaments sur leur qualité de vie est un facteur de risque majeur de mauvaise adhérence. Afin d'atténuer les symptômes qui le gênent, le patient peut parfois choisir de sauter une prise ou réduire la dose du médicament [64].

- La **durée du traitement** : il s'agit d'un traitement à vie. L'observance diminuant avec le temps, les patients auront à gérer des moments de lassitude de prise du traitement.
- L'**efficacité perçue** du traitement immunosuppresseur de maintenance : il s'agit d'un traitement chronique, dont l'efficacité n'est pas immédiatement perceptible par le patient comme avec les médicaments antalgiques par exemple, qui soulagent immédiatement la douleur. De plus, la perception de l'efficacité du traitement immunosuppresseur a tendance à décroître avec le temps [65].

Afin d'accepter toutes ces contraintes générées par les immunosuppresseurs et d'adhérer au traitement, le patient doit percevoir la balance bénéfices/risques des médicaments comme positive, en faveur de la prise d'anti-rejet. L'emploi d'une démarche éducative, centrée sur le patient et permettant donc d'explorer les facteurs de l'observance liés au patient (représentations, connaissances, émotions, ressources, expériences antérieures...) paraît indispensable dans ce contexte afin d'aider les patients à gérer ce traitement très contraignant de manière autonome et de soutenir leur motivation.

### **I.3. Les besoins des patients greffés concernant leurs traitements**

Plusieurs études se sont intéressées aux besoins des patients transplantés, cependant elles concernent principalement les greffés rénaux. Au CHU de Bordeaux par exemple, avant la mise en place d'un programme destiné aux patients transplantés rénaux, leurs besoins ont été étudiés afin d'élaborer un référentiel de compétences [66]. Des entretiens ont été réalisés avec 21 patients greffés rénaux, transplantés depuis 6 mois à 10 ans. Les besoins les plus fréquemment exprimés relatifs au traitement concernent la gestion des prises médicamenteuses, la compréhension de l'ordonnance et du traitement, et des réponses concrètes sur les effets secondaires. Les compétences correspondantes ont donc été définies :

**Tableau XVII** : Besoins éducatifs et compétences à acquérir pour les patients greffés rénaux [66]

<b>Besoins éducatifs</b>	<b>Compétences à acquérir</b>
<i>Comprendre l'ordonnance et son traitement</i>	- Expliquer le rôle de ses médicaments. - Expliquer l'importance des traitements autres que les immunosuppresseurs
<i>Gérer sa prise de traitement</i>	- Gérer les moments de lassitude de la prise de traitement - Organiser son pilulier avec l'ensemble de son traitement - Gérer le regard d'autrui lors de la prise de traitement en dehors de chez soi
<i>Avoir des réponses concrètes sur les effets secondaires</i>	- Expliquer la survenue des effets secondaires - Exprimer les effets secondaires, signes et symptômes - Agir pour reconstruire son image
<i>S'adapter à un changement de traitement</i>	- Expliquer la nécessité de ce changement - Négocier l'adaptation de son traitement
<i>Adopter les bonnes décisions avec les génériques</i>	- Identifier les médicaments pour lesquels on peut prendre les génériques

La littérature concernant les patients transplantés pulmonaires est moins fournie. En France, un référentiel de compétences pour les patients atteints de mucoviscidose et venant d'être transplantés a été élaboré par le GETTAM. Ils ont également défini vingt objectifs incontournables, qui correspondent à des compétences de sécurité que les patients doivent acquérir avant de rentrer à domicile. La plupart des items centrés sur les médicaments peuvent s'appliquer aux patients greffés qui ne sont pas atteints de mucoviscidose, on retient notamment :

- citer le nom de leurs médicaments
- expliquer leur rôle et leur mode d'action
- respecter les modalités de prise
- décrire la conduite à tenir en cas d'oubli ou de vomissements
- décrire le caractère vital du traitement immunosuppresseur
- gérer le stock de médicaments
- expliquer l'importance du suivi biologique des immunosuppresseurs
- connaître les risques liés à la grossesse pour la mère et l'enfant
- réagir face à l'apparition de toute lésion cutanée

- prévenir les risques dermatologiques et infectieux liés à l'immunosuppression

Afin d'étudier les besoins des patients après la greffe, un diagnostic éducatif a également été mené par les membres du GETTAM pour 42 patients transplantés depuis trois mois à plus de deux ans. Cette étude montre que les patients ont pu acquérir de nombreuses connaissances suite à la transplantation, même si certains points pourraient mériter une réactivation des connaissances, comme les conduites à tenir en cas d'oubli ou de vomissements, les précautions à prendre quand on envisage une grossesse, le risque lié au soleil ou le rôle des médicaments. Elle rappelle également que les techniques d'apprentissage doivent prendre en compte le réseau de connaissances antérieures du patient afin de relier les nouvelles connaissances aux anciennes, mais aussi qu'il est indispensable que ces connaissances soient réutilisables dans la vie quotidienne des patients afin qu'elles soient retenues à long terme. De plus, les compétences psychosociales et d'adaptation ne doivent pas être négligées : gérer ses émotions et son stress, l'image de soi parfois modifiée du fait des effets secondaires des traitements (22% des patients expriment une image d'eux-mêmes à tendance négative), la confiance en soi, la prise de décision et la résolution de problème notamment [67].

Les immunosuppresseurs sont des médicaments indispensables pour éviter le rejet du greffon. Toutefois, ils impliquent de nombreuses contraintes pour les patients, qui ont un impact direct sur leur qualité de vie. La création d'un programme d'éducation thérapeutique, basé sur les besoins des patients, a notamment pour objectif de les accompagner dans la gestion de ce traitement au quotidien, et de les aider à s'adapter à cette nouvelle vie de greffé.

## II. INTEGRATION DE LA CONCILIATION DE SORTIE AVEC LIEN VILLE/HOPITAL A L'ETP POUR LES PATIENTS GREFFES PULMONAIRES AU CHU DE BORDEAUX

---

### II.1. Le programme d'éducation thérapeutique « Mieux vivre ma vie de transplanté pulmonaire »

#### II.1.1. L'éducation thérapeutique (ETP)

##### II.1.1.1 Définition, cadre réglementaire

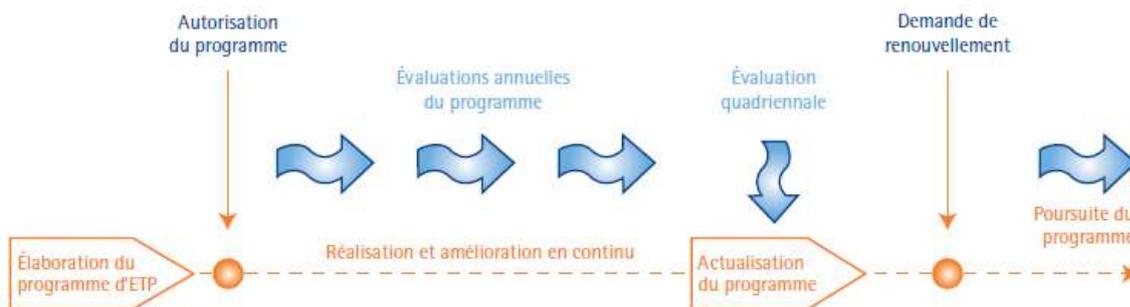
Les débuts de l'éducation thérapeutique et le principe d'un transfert de compétences du soignant vers le patient atteint d'une maladie chronique trouvent leur origine dans la prise en charge du diabète. En 1972, Leona Miller, diabétologue américaine, est la première à démontrer l'intérêt d'une démarche éducative dans le contrôle du diabète. Dans le but de réduire la fréquence des hospitalisations de patients diabétiques issus de milieux défavorisés de Los Angeles, elle leur enseigne les bases du traitement. Cette approche éducative entraîne une diminution drastique des complications métaboliques aiguës (coma acido-cétosique...) et du nombre des hospitalisations chez les patients diabétiques éduqués [68]. Par la suite, en 1975, Jean-Philippe Assal fonde une unité de traitement et d'enseignement du diabète au sein de l'hôpital universitaire de Genève, et s'inspire de travaux sur les principes d'apprentissage chez l'adulte et sur l'acceptation de la maladie, assimilée à un travail de deuil, afin d'élaborer un programme éducatif destiné aux patients diabétiques.

En 1996, l'OMS fournit une définition de l'éducation thérapeutique (ETP), qui *« vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie »*. Il s'agit d'un processus continu, centré sur le patient et inscrit dans son parcours de soins, qui vise à le rendre plus autonome dans la gestion de sa pathologie chronique. L'équipe d'éducation thérapeutique doit être pluridisciplinaire, et comprendre des professionnels de santé (médecin, pharmacien, infirmières...) mais aussi inclure d'autres professionnels comme les psychologues.

Depuis la loi HPST (Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires) [69], l'ETP, qui relevait auparavant de pratiques assez hétérogènes, s'est inscrite dans un cadre législatif et réglementaire : elle doit être mise en œuvre par deux professionnels de santé de professions différentes dont au moins un médecin, et fait l'objet d'une autorisation de l'Agence Régionale de Santé (ARS) délivrée pour 4 ans suite à l'examen d'un dossier de demande d'autorisation (Arrêté du 14 janvier 2015 relatif au cahier des charges des programmes d'éducation thérapeutique du patient et à la composition du dossier de demande de leur autorisation et de leur renouvellement) [70].

Les intervenants du programme doivent tous pouvoir attester d'une formation à l'ETP, et justifier de compétences relationnelles, pédagogiques, méthodologiques et biomédicales (décret n° 2013-449 du 31 mai 2013 relatif aux compétences requises pour dispenser ou coordonner l'éducation thérapeutique du patient) [70,71].

Des auto-évaluations annuelles de l'activité et du déroulement du programme sont réalisées par le coordonnateur, et une évaluation quadriennale transmise à l'ARS conditionne le renouvellement de l'autorisation. Des recommandations ont été publiées par la HAS en 2007 afin d'accompagner les professionnels de santé dans la création d'un programme, et complétées en 2014 par un guide méthodologique au processus d'évaluation (définitions d'indicateurs, aide à la rédaction d'un rapport de synthèse...).



**Figure 6** : Processus d'évaluation des programmes d'ETP d'après la HAS [72]

### ***II.1.1.2 Objectifs de l'ETP***

L'ETP a pour objectif l'acquisition et le maintien par le patient de compétences d'auto-soins et de compétences d'adaptation. Les compétences d'auto-soins permettent au patient de gérer sa maladie, c'est-à-dire surveiller quotidiennement son état, faire face aux crises ou

se traiter. L'acquisition de compétences d'adaptation a quant à elle pour objectif de mieux vivre avec la maladie, et d'établir un nouveau rapport à soi, aux autres et à l'environnement.

Des exemples de compétences à développer au terme d'un programme d'éducation thérapeutique, et les objectifs spécifiques en découlant, ont été proposés par Gagnayre et d'Ivernois en 2001, puis complétés par des exemples de compétences psycho-adaptatives en 2011 [73]. Lors de la création d'un programme d'ETP, elles servent de base à l'élaboration du référentiel de compétences, qui liste toutes les compétences que le patient pourra acquérir suite à la réalisation du programme. Ainsi, quelle que soit la thématique du programme, des compétences de type « comprendre, s'expliquer », ou « adapter, réajuster », peuvent mener à des objectifs éducatifs spécifiques comme « comprendre sa maladie, s'expliquer les principes du traitement », ou « adapter sa thérapeutique à un autre contexte de vie (voyage...) ». Dans le champ des compétences d'adaptation, on peut citer comme exemple d'objectif éducatif spécifique « justifier ses propres choix et ses priorités dans la conduite du traitement », découlant de la compétence « faire valoir ses choix de santé » (Annexe 1).

A partir du référentiel de compétences et des objectifs spécifiques qui ont été établis, différents ateliers et outils éducatifs pourront être élaborés, dans le but d'accompagner le patient à l'acquisition des compétences définies.

### ***II.1.1.3 Déroulement d'un programme d'ETP***

Un programme d'ETP s'articule en 4 étapes [74] :

- Le **diagnostic éducatif** : il permet d'identifier les besoins et les attentes du patient vis-à-vis de la proposition d'ETP, afin d'adapter au mieux les différents ateliers proposés. Il s'agit d'un entretien centré sur le patient, au cours duquel les techniques d'écoute active, de reformulation et d'empathie, indispensables à l'ETP, sont mises en œuvre par l'éducateur. Différentes dimensions sont explorées : biomédicale (qu'est-ce qu'il a ?), cognitive (que sait-il ?), psychologique (que croit-il ? que ressent-il ?), socio-culturelle (qui est-il ?), expérientielle (que fait-il ?) et motivationnelle (quels sont ses projets ?). Les ressources internes et externes du patient, et les facteurs limitant ou facilitant l'apprentissage sont également recherchés. Le diagnostic éducatif constitue la base à partir de laquelle le parcours éducatif du patient peut se construire. Il pourra par la suite faire l'objet d'une réévaluation, afin de s'adapter au mieux au patient et à l'évolution de ses besoins lorsque la durée du programme est prolongée.
- **Définition d'un programme personnalisé d'ETP** : en fonction des éléments du diagnostic éducatif, des objectifs sont formulés avec le patient. Ils correspondent au

but à atteindre à l'issue du programme. Les différents ateliers pourront être proposés au patient en fonction des objectifs qui ont été définis.

- **Planification et mise en œuvre des ateliers d'ETP** : les ateliers sont mis en œuvre, en utilisant des techniques d'animation et outils d'apprentissage appropriés au patient. Ils peuvent être individuels ou collectifs.
- **Evaluation des compétences acquises et du déroulement du programme** : l'évaluation permet d'amener le patient à repérer où il se situe par rapport aux objectifs fixés lors du diagnostic éducatif. Un questionnaire de satisfaction peut également être complété par le patient à l'issue des ateliers, portant sur le contenu et l'organisation du programme, afin de contribuer à l'amélioration de celui-ci.

### **II.1.2. Intérêt de l'implication du pharmacien dans l'ETP**

L'éducation thérapeutique se fonde sur la pluridisciplinarité. A ce titre, le pharmacien a toute sa place dans une équipe éducative, qu'il exerce en milieu officinal ou hospitalier.

De par son expertise du médicament tout d'abord, il peut apporter à l'équipe et au patient ses connaissances sur la gestion d'un traitement médicamenteux dans une maladie chronique. Afin que le patient adhère à sa prise en charge thérapeutique, il doit comprendre quels sont les médicaments prescrits, quel est leur rôle, mais aussi quels en sont les bénéfices et les risques. Le pharmacien pourra également être un médiateur du patient entre le système de soins et la vie quotidienne, en l'aidant à intégrer son traitement à sa vie quotidienne. Par exemple, la négociation d'un plan de prise avec le patient, prenant en compte ses contraintes et ses habitudes de vie, le soutien à la gestion logistique des médicaments (approvisionnement, conservation...) ou à l'adaptation aux situations inhabituelles (voyage, décalage horaire, oubli...) peuvent participer à l'accompagnement du patient dans la maladie chronique et relèvent du rôle du pharmacien [75].

L'éducation thérapeutique peut même être conçue comme un prolongement du service pharmaceutique rendu au patient, en complément d'autres activités comme la conciliation médicamenteuse ou la validation pharmaceutique, afin de contribuer à la sécurisation du parcours du patient [76]. L'association d'une démarche éducative à une optimisation de la thérapeutique médicamenteuse par un pharmacien a montré une amélioration significative de l'adhérence et des résultats cliniques des patients [77,78].

De plus, l'intégration à une équipe éducative peut se révéler pour le pharmacien un vecteur d'intégration à une équipe de soins, grâce à la reconnaissance de son rôle d'expert du médicament et à l'amélioration de la communication et des échanges entre les

professionnels. De nouveaux projets de pharmacie clinique peuvent découler de la coopération entamée lors d'un programme d'ETP.

L'investissement dans un programme nécessite toutefois l'acquisition des compétences requises pour la pratique de l'ETP, via une formation initiale de 40 heures *a minima*, et l'adoption d'une posture éducative. L'ETP ne se résume pas à la simple délivrance d'une information « générique », elle est adaptée au patient grâce à l'évaluation préalable de ses besoins. L'apprentissage de nouvelles techniques (écoute active, renforcement de la motivation...) est nécessaire afin de pratiquer au mieux les activités éducatives.

### **II.1.3. Organisation du programme « Mieux vivre ma vie de transplanté pulmonaire » au CHU de Bordeaux**

La première transplantation pulmonaire a été réalisée en 1988 au CHU de Bordeaux, et depuis cette date plus de 430 patients ont pu en bénéficier. En 2015, 22 transplantations pulmonaires ont été réalisées au CHU de Bordeaux et la file active de patients transplantés était de 159 en mai 2016. Afin d'améliorer la prise en charge des patients greffés, l'équipe de transplantation pulmonaire a souhaité mettre en place un programme d'éducation thérapeutique destiné à ces patients.

#### ***II.1.3.1 Etude des besoins des patients transplantés au CHU de Bordeaux***

La première étape fondatrice de tout projet de création d'un programme d'ETP est l'analyse des besoins des patients. Des questionnaires ont été réalisés par l'équipe de transplantation et validés par 5 patients greffés membres d'associations de patients. Soixante-neuf questionnaires ont été recueillis, qui ont mis en évidence l'importance d'un soutien psychologique pendant la période pré-greffe, la volonté des patients d'acquérir des capacités d'auto-surveillance, l'importance des projets de vie en post-greffe ainsi que l'inclusion des proches dans la démarche.

Afin d'étudier les besoins liés au traitement médicamenteux, six entretiens semi-dirigés ont été menés par un pharmacien. Ils ont duré en moyenne 30 minutes et ont été réalisés avec trois hommes et trois femmes transplantés pulmonaires, lors de leur consultation de suivi à l'hôpital de jour de pneumologie. Ils présentaient des indications différentes à la greffe (mucoviscidose, BPCO, fibrose pulmonaire idiopathique) et étaient âgés de 47 à 59 ans.

Leurs représentations des médicaments sont plutôt positives : « *ils font partie de la vie* », « *c'est le fil qui nous tient debout* », malgré les contraintes engendrées par les immunosuppresseurs « *c'est bien mais ils entraînent des complications* ». Ils savent tous

que ces médicaments sont prescrits à vie, et cinq patients sur six savent citer de façon partielle leurs immunosuppresseurs, cependant ils n'identifient pas les corticoïdes en tant qu'immunosuppresseurs.

Quatre patients sont satisfaits des informations qu'ils ont reçues avant la greffe, un patient a jugé ces informations insuffisantes et un autre patient n'a pas souhaité avoir d'informations concernant les immunosuppresseurs avant la greffe.

Ils auraient souhaité être davantage sensibilisés à la conduite à tenir en cas d'oubli, à l'organisation à domicile pour gérer le traitement au quotidien (conservation des médicaments, voyage), aux effets indésirables (mais pas de façon trop détaillée pour ne pas les angoisser), et aux médicaments autres que les immunosuppresseurs.

Les situations qui leur posent problème dans la gestion du traitement au quotidien sont les sorties, les repas chez les amis, les grasses matinées ou au contraire lorsqu'il faut se lever tôt, et la prise de médicaments en public. Parmi les contraintes liées aux immunosuppresseurs, les patients ont gradué ce qui pour eux est le plus difficile à gérer : en premier, les horaires de prise, puis les effets indésirables, la nécessité d'un suivi biologique, et enfin le nombre de prises par jour. Les patients mettent également en avant l'anxiété liée à la gestion de la prise des immunosuppresseurs (respect des horaires, peur de l'oubli...).

Enfin, les patients ont été interrogés sur les supports d'apprentissage qu'ils préféreraient : tous se sentiraient rassurés par des supports papier, qu'ils pourraient consulter à la maison en cas de doute mais aussi utiliser pour expliquer leur maladie à leurs proches. Les supports vidéo et imagés leur conviennent également.

### ***II.1.3.2 Définition des objectifs et structuration du programme***

A partir des besoins, des compétences à acquérir par le patient ont été définies lors de réunions de l'équipe. Elles ont été structurées sous forme d'organigramme (Figure 7), afin d'aider à la répartition et l'élaboration des ateliers. Ainsi, plusieurs ateliers sont animés par la pneumologue (appréhender la greffe), les infirmières des consultations greffe (repérer les signes d'alerte et savoir réagir), d'autres par les kinésithérapeutes (utilisation du Spirotel®), les diététiciennes (adopter une alimentation adaptée) et la psychologue (intégrer la greffe à son histoire de vie).

Concernant les médicaments, deux objectifs ont été définis :

- **Connaître ses médicaments et leurs effets** : identifier ses immunosuppresseurs et leurs effets, connaître leurs modalités de prise, connaître les effets indésirables, être sensibilisé aux interactions



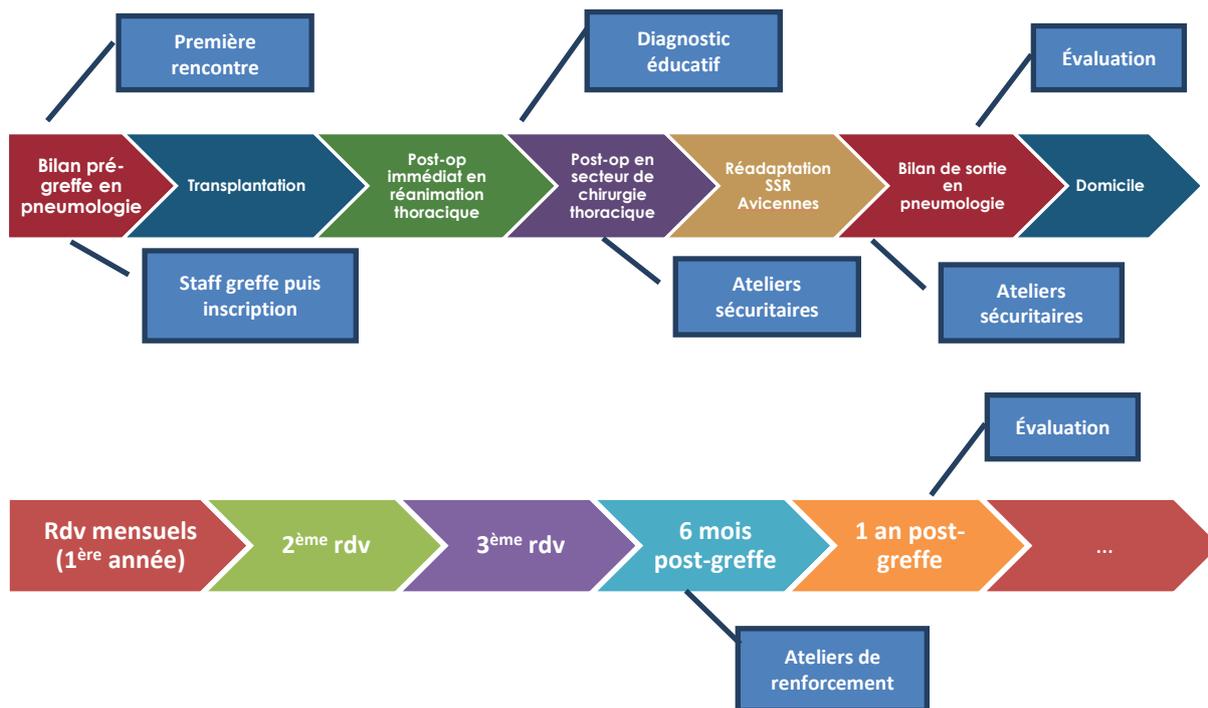
Les différents ateliers découlant de ces objectifs sont ensuite programmés de façon à s'intégrer au mieux au parcours de soins du patient.

### ***II.1.3.3 Intégration des ateliers dans le parcours de soins des patients***

Une fois l'indication à l'inscription sur liste d'attente de greffe évoquée, le patient est hospitalisé dans le service de pneumologie afin de réaliser un bilan pré-greffe complet. A cette occasion, il rencontre pour la première fois les membres de l'équipe éducative (médecin, infirmières, kinésithérapeutes, psychologue...). Les différents examens réalisés permettent de vérifier l'indication à la transplantation et l'absence de toute contre-indication. Certaines contre-indications temporaires pourront être levées après une prise en charge adaptée (dénutrition, ostéoporose...). Le dossier du patient est ensuite discuté en réunion pluridisciplinaire, puis l'inscription sur liste d'attente est finalisée. Pendant l'attente de la greffe, les patients doivent rester joignables par téléphone à tout moment et à une distance de moins de deux heures du centre de transplantation.

Après la transplantation, les patients sont hospitalisés en réanimation thoracique pendant plusieurs semaines, la durée variant selon les complications rencontrées. Lorsque leur état général est stabilisé, ils sont transférés en secteur de chirurgie thoracique. Le diagnostic éducatif et les premiers ateliers sécuritaires se déroulent pendant cette période. Les patients partent ensuite en réhabilitation dans un établissement de soins de suite et de réadaptation (la clinique Avicenne à Libourne) pour six semaines. Suite à ce séjour, ils reviennent dans le service de pneumologie pour une semaine afin de réaliser un bilan de sortie avant le retour à domicile. Les derniers ateliers sécuritaires sont réalisés, et une évaluation avant la sortie des patients permet de contrôler les compétences acquises.

Les patients sont ensuite convoqués tous les mois la première année, puis toutes les six semaines par la suite, pour une consultation à l'hôpital de jour de pneumologie. Lors de ces consultations, un examen clinique, une exploration fonctionnelle respiratoire et des analyses biologiques sont réalisés, notamment le dosage des immunosuppresseurs permettant d'adapter les doses, la recherche de virus (CMV, EBV), le suivi des fonctions rénale et hépatique et la formule sanguine. Des ateliers collectifs de renforcement sont proposés aux patients environ six mois après la greffe, le même jour que leurs consultations de suivi. Enfin, un an après la greffe, les compétences acquises sont évaluées.



**Figure 8 :** Parcours du patient greffé et intégration du programme d’ETP à ce parcours

#### ***II.1.3.4 Ateliers centrés sur les médicaments***

##### ***II.1.3.4.1. Objectifs et construction des ateliers***

Afin de préciser et de compléter les objectifs établis lors des réunions d’équipe de construction du programme, un tableau récapitulatif des compétences à acquérir par le patient avec les objectifs éducatifs correspondants a été élaboré.

**Tableau XVIII** : Objectifs éducatifs des patients greffés pulmonaires

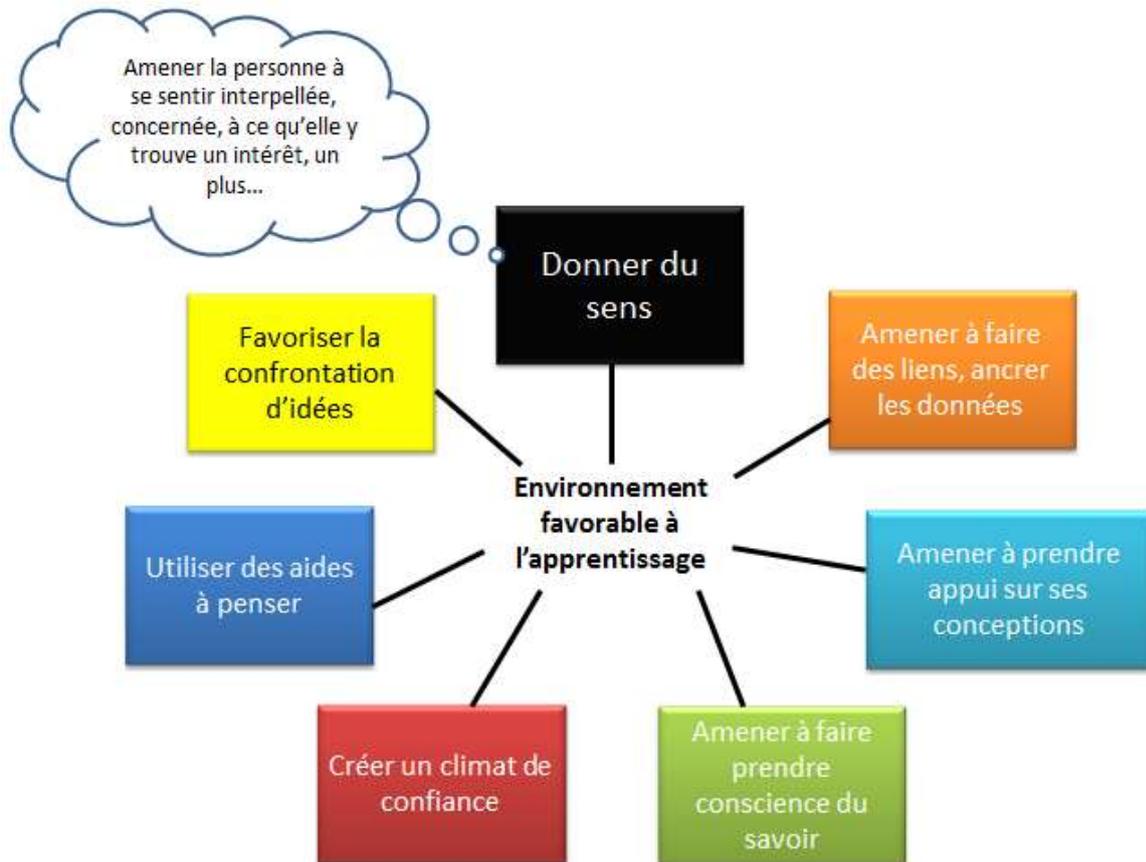
Compétences à acquérir par le patient	Objectifs éducatifs spécifiques
<i>Comprendre, s'expliquer</i>	<p>Comprendre le principe du traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- identifier ses immunosuppresseurs et expliquer leur rôle</li> <li>- identifier ses autres médicaments et expliquer leur rôle</li> <li>- faire le lien entre les immunosuppresseurs et l'augmentation du risque d'infection</li> </ul> <p>Connaître :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les modalités de prise du traitement</li> <li>- le rôle du suivi biologique</li> <li>- les risques liés à l'automédication</li> <li>- les risques liés à l'exposition au soleil</li> <li>- la conduite à tenir en cas de projet de grossesse</li> </ul>
<i>Repérer, analyser</i>	Identifier des situations à risque d'oubli et élaborer des stratégies pour éviter l'oubli
<i>Faire face, décider</i>	<p>Réagir en cas :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de vomissements</li> <li>- d'oubli</li> <li>- d'apparition d'une lésion cutanée</li> </ul>
<i>Résoudre un problème de thérapeutique quotidienne</i>	Gérer le stock de médicaments
<i>Adapter, réajuster</i>	<p>Adapter les modalités de prise du traitement à sa vie quotidienne</p> <p>S'adapter à un autre contexte (voyage...) pour la gestion de ses médicaments</p>
<i>Exprimer ses besoins</i>	<p>Exprimer :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ses préférences concernant les modalités de prise des traitements</li> <li>- les freins et les leviers à la prise de médicaments</li> </ul>
<i>Faire valoir ses choix de santé</i>	Justifier ses motifs d'adhésion ou de non adhésion au traitement

Pour répondre à ces objectifs, trois ateliers centrés sur les médicaments ont été élaborés. Ils pourront être proposés aux patients s'ils correspondent aux objectifs qu'ils se sont fixés suite au diagnostic éducatif. Les deux premiers ateliers sont réalisés pendant l'hospitalisation (un atelier avant la réhabilitation et un autre après celle-ci), et sont plutôt centrés sur des compétences d'auto-soins. Le dernier atelier est programmé entre trois et six

mois après le retour à domicile du patient, et s'intéresse aux compétences psycho-adaptatives.

Afin d'élaborer les ateliers et les outils pédagogiques, plusieurs facteurs doivent être pris en compte :

- **Le public** : il s'agit d'un public adulte, âgé généralement de 30 à 65 ans. Les outils qui ont été créés sont donc adaptés à ce public.
- **Les contraintes liées aux particularités de la transplantation pulmonaire** : du fait du faible nombre de nouveaux greffés pulmonaires, les deux premiers ateliers sont individuels et se déroulent pour des raisons d'hygiène dans la chambre des patients (en service de chirurgie thoracique ou de pneumologie).
- **L'évolution des besoins des patients au cours du temps** : les objectifs des premiers ateliers sont avant tout sécuritaires, ils correspondent à des compétences que le patient doit acquérir avant de rentrer à domicile afin de ne pas se mettre en danger. De plus, avant le retour à domicile, les patients n'ont pas encore été confrontés aux problématiques de la vie quotidienne et ont peu de recul sur leurs traitements. Lorsqu'ils sont encore au sein d'un établissement de santé, totalement pris en charge par l'équipe soignante, il est difficile pour eux de se projeter dans la vie quotidienne pour imaginer les difficultés qu'ils y rencontreront. Par contre, après avoir vécu avec leurs traitements à domicile pendant plusieurs mois, d'autres besoins vont probablement émerger, qui pourront être exprimés lors des ateliers collectifs (gestion des horaires de prise, difficultés de prise des médicaments en public, effets indésirables...). Ces ateliers collectifs pourront être l'occasion d'échanges d'expériences et de confrontations des idées entre les patients.
- **Les principes d'apprentissage** : il s'agit d'encourager le désir d'apprendre chez le patient, grâce à l'instauration d'une relation de confiance avec l'équipe éducative, mais également grâce à un environnement favorable à l'apprentissage, stimulant pour le patient (Figure 9). L'objectif de l'éducateur est d'amener le patient à prendre conscience de ses connaissances, à exprimer ses conceptions et à faire des liens entre les données, afin qu'il puisse élaborer de nouvelles conceptions et acquérir des compétences qu'il pourra réutiliser dans la vie quotidienne [79].



**Figure 9** : Environnement favorable à l'apprentissage selon Giordan (modèle allostérique de l'apprentissage) [79]

#### ***II.1.3.4.2. Le premier atelier centré sur les médicaments : mes médicaments, à quoi servent-ils et quand est-ce que je les prends?***

Le premier atelier permet de faire le point sur les nouveaux médicaments prescrits après la greffe et le rôle de chacun, ainsi que leurs modalités de prise.

#### ***Outils pédagogiques***

Plusieurs outils ont été élaborés, dans l'objectif de susciter l'intérêt des patients, renforcer leur participation, et faciliter l'apprentissage.

Lors du premier atelier consacré aux traitements, le patient est toujours hospitalisé. Il est généralement difficile pour lui de repérer et d'identifier le rôle des médicaments qui lui sont prescrits, d'une part car le traitement évolue beaucoup en post-greffe immédiat (en fonction des dosages des immunosuppresseurs, des infections...), et d'autre part car il ne gère pas

encore seul ses médicaments (ils sont distribués à l'aide d'un pilulier par l'IDE du service). Les compétences travaillées lors de cet atelier restent donc assez théoriques et sont de l'ordre de « comprendre, s'expliquer ».

Afin d'aider le patient à identifier son traitement, des **cartes photos médicaments** (Annexe 2) ont été créées pour les médicaments les plus fréquemment prescrits. Chaque carte comporte les photos du comprimé, du blister et de la boîte, associées au nom du médicament. Au cours de l'atelier, le patient est invité à sélectionner les cartes correspondant aux médicaments qui lui sont prescrits, puis à les regrouper selon leur indication. Cet outil permet aux patients de relier une forme et une couleur de comprimé à un nom de médicament, ainsi qu'au rôle du médicament. L'objectif de cet outil est d'amener le patient à prendre conscience de ses connaissances et à les organiser, notamment en regroupant les médicaments ayant une même fonction. Cet outil nous permet également de faire émerger les conceptions du patient sur le rôle qu'il attribue à ses médicaments. L'éducateur pourra ensuite prendre appui sur les représentations du patient pour l'accompagner dans l'élaboration de nouvelles conceptions, et corriger les éventuelles fausses croyances.

Un « **bonhomme greffé** » (Annexe 3), qui comprend des éléments à ajouter au fil de l'atelier par le patient, a également été élaboré pour expliquer le mécanisme d'action des immunosuppresseurs et des anti-infectieux. En faisant l'analogie avec une pathologie fréquente (rhume, gastro-entérite), l'éducateur conduit progressivement le patient à faire le lien entre sa pathologie chronique (la greffe pulmonaire) et son système immunitaire, puis avec l'action des médicaments, et l'augmentation du risque d'infections. Le schéma doit être complété par le patient lui-même, tout en étant guidé par l'éducateur, ce qui permet une élaboration progressive. L'objectif de l'outil est d'amener le patient à faire des liens grâce à un support imagé, qui sera pour lui une « aide à penser ».

Enfin, des notions plus pratiques telles que les modalités de prise sont ensuite abordées avec le patient grâce au **plan de prise** (Annexe 4). Il se présente sous forme de tableau récapitulatif de façon simplifiée les noms des médicaments, leurs indications et leurs moments de prise. L'objectif du plan de prise est de permettre au patient de repérer ses traitements et leur répartition dans la journée. Il sert également d'aide-mémoire pour les indications des traitements prescrits. A la suite de l'atelier, lors du séjour en réhabilitation, le patient sera amené à préparer lui-même son pilulier sous le contrôle d'une IDE. La réalisation du pilulier sera alors facilitée par le plan de prise, qui est un outil plus visuel que l'ordonnance. Le plan de prise va également permettre au patient, dans un second temps, d'organiser ses prises de médicaments en fonction de sa vie quotidienne. En effet, le nombre important de médicaments et la multiplication du nombre de prises journalières font

partie des principales contraintes pour le patient, qui impactent directement sa qualité de vie. Dans le cas de médicaments qui ne présentent pas de contraintes particulières liées au moment de la prise, une réflexion peut être menée autour du plan de prise afin de réorganiser des horaires peu pratiques pour le patient. Par exemple, certains médicaments fréquemment prescrits le midi (comme le KARDEGIC®) peuvent être pris le matin ou le soir afin d'éviter les oublis. Au contraire, si le nombre de médicaments par prise est jugé trop important par le patient, il est possible de les décaler à un moment de la journée où le nombre de thérapeutiques prescrites est moindre.

### ***Evaluation***

Un questionnaire de type Vrai/Faux est réalisé au début de l'atelier, afin de faire le point sur les connaissances du patient et d'identifier les notions sur lesquelles il faudra particulièrement travailler. A la fin de l'atelier, ce même questionnaire est repris avec le patient. Pour chaque question, le patient indique s'il maintient sa réponse initiale ou s'il souhaite la modifier, en fonction des éléments qui ont été abordés au cours de l'entretien (Annexe 5). Le patient peut ainsi s'auto-corriger et prendre conscience des nouvelles connaissances acquises grâce à l'atelier.

### ***Conducteur d'atelier***

Le conducteur d'atelier a été réalisé selon le modèle fourni par le CCECQA (Comité de coordination de l'évaluation clinique et de la qualité en Aquitaine), qui est une structure régionale d'appui en évaluation dans le domaine de la santé.

## Trame de l'atelier 1 : Mes médicaments, à quoi servent-ils et quand est-ce que je les prends ?

### Public cible

Atelier individuel : un patient, éventuellement l'aidant du patient s'il souhaite être présent

Critères d'inclusion : patient greffé pulmonaire, après la sortie du service de réanimation, dans le service de chirurgie thoracique

### Compétence (s)

Compétences d'auto soin : comprendre les principes des traitements et les modalités de prise, les adapter à sa vie quotidienne (compétence de sécurité que le patient doit acquérir avant sa sortie pour le centre de réadaptation : clinique Avicenne)

### Objectifs éducatifs

A l'issue de la séance, le patient sera capable :

- d'identifier ses traitements immunosuppresseurs et ses médicaments anti-infectieux
- d'identifier ses autres médicaments
- d'expliquer le rôle de ses médicaments
- de faire le lien entre les immunosuppresseurs et l'augmentation du risque d'infection
- d'expliquer les modalités de prise de son traitement
- d'exprimer ses préférences concernant les modalités de prise des traitements
- d'adapter les modalités de prise à sa vie quotidienne

### Lieu/Moyens matériel

Dans la chambre du patient en chirurgie thoracique, avec une table pour pouvoir manipuler les cartes médicaments, le schéma du « bonhomme greffé » et le plan de prise

Outils : cartes photos des médicaments, schéma du « bonhomme greffé », plan de prise

### Educateurs

Un éducateur (pharmacien)

### Durée de l'atelier

Préparation : 15 minutes

Réalisation : 60 minutes

## Déroulement Séance 1

### Introduction :

L'éducateur se présente et fait le lien avec les séances précédentes du programme d'ETP auxquelles le patient a participé (qui portaient sur les risques de la greffe, l'hygiène alimentaire, et les signes d'alerte). Il présente l'objectif du premier atelier centré sur les médicaments, et précise qu'il pourra revenir, selon les besoins du patient, avant son retour à domicile lors de sa semaine d'hospitalisation en pneumologie, afin de parler de l'intégration des médicaments dans sa vie quotidienne. Pour débiter l'atelier, l'éducateur propose un questionnaire Vrai/Faux au patient, et précise qu'il pourra si besoin modifier ses réponses en fin d'atelier.

Objectif éducatif	Ce que fait l'éducateur	Ce que font les participants	Messages-clés	Technique/outil éducatif	Durée
<p><b>SEANCE 1</b> <i>Objectifs</i></p> <p>Identifier ses traitements immunosuppresseurs</p> <p>Exprimer ses représentations sur le rôle des médicaments</p>	<p><i>L'éducateur pose plusieurs photos de médicaments sur une table devant le patient. Il demande au patient de reconnaître parmi ceux-ci les médicaments qui lui sont prescrits et de les regrouper selon leur rôle par rapport à leur greffe. (« Pouvez-vous regrouper les médicaments que vous reconnaissez selon leur rôle ? »)</i></p> <hr/> <p><i>L'éducateur pose sur la table le schéma d'un « bonhomme greffé ». Pour expliquer le mode d'action des immunosuppresseurs, il prend l'exemple du rhume ou de la gastro entérite :</i></p>	<p><i>Le patient prend les photos des médicaments qu'il reconnaît et les trie selon leur rôle : il met d'un côté les immunosuppresseurs et de l'autre les anti-infectieux, et enlève les médicaments qui ne lui sont pas prescrits. Il explique le rôle qu'il attribue à chaque médicament.</i></p> <hr/> <p><i>Le patient cite ses symptômes : nez qui coule, vomissements...</i></p>	<p><i><u>Immunosuppresseurs :</u> médicaments indispensables pour éviter le rejet des poumons greffés. Ils sont prescrits à vie.</i></p> <p><i><u>Anti-infectieux :</u> médicaments qui préviennent les infections</i></p>	<p><i><u>Photos de différents médicaments</u></i></p>	<p><i>20 minutes</i></p>

	<p><i>« Quand vous avez un rhume/la gastro, une bactérie ou un virus rentre dans votre corps. Qu'est-ce qui se passe à ce moment-là, comment votre corps réagit il ? »</i></p> <p><i>L'éducateur demande au patient pourquoi il présente ces symptômes. L'éducateur place sur le schéma les globules blancs, qui réagissent contre la bactérie, pour illustrer l'explication du patient.</i></p> <hr style="border-top: 1px dashed #ccc;"/> <p><i>L'éducateur montre ensuite au patient le schéma du bonhomme avec les anciens poumons. « Vous avez été greffé, pouvez-vous placer sur le schéma vos nouveaux poumons ? »</i></p> <p><i>L'éducateur demande ensuite au patient comment son corps va réagir après que de nouveaux poumons aient été greffés.</i></p> <p><i>L'éducateur demande alors au patient comment et à quel niveau les anti-rejets agissent.</i></p>	<p><i>Le patient explique que le système immunitaire du corps essaie de se débarrasser du microbe, de le rejeter.</i></p> <hr style="border-top: 1px dashed #ccc;"/> <p><i>Le patient place sur le schéma les nouveaux poumons greffés après avoir enlevé les anciens.</i></p> <p><i>Le patient place les globules blancs sur le schéma en expliquant qu'ils réagissent contre les nouveaux poumons greffés.</i></p> <p><i>Le patient place les anti-rejets sur le schéma en expliquant qu'ils agissent sur les globules blancs.</i></p>	<p><i>Lorsqu'un corps étranger pénètre dans l'organisme, notre système immunitaire nous défend et essaie de le rejeter. Nos globules blancs s'activent contre cet élément étranger.</i></p> <hr style="border-top: 1px dashed #ccc;"/> <p><i>Les anti-rejets agissent sur les globules blancs en bloquant leur activation pour empêcher le rejet des poumons greffés. Ils protègent le greffon du rejet.</i></p>	<p><i><u>Schéma du « bonhomme greffé » avec éléments à ajouter par le patient (nouveaux poumons, globules blancs, médicaments...)</u></i></p>	
--	---	--	--	---	--

<p>Faire le lien entre immunosuppresseurs et augmentation du risque d'infection</p>	<p><i>L'éducateur demande au patient ce qui pourrait arriver, puisque les globules blancs défendent moins bien l'organisme, si une bactérie rentre dans son organisme.</i></p> <p><i>L'éducateur fait la synthèse de ce qui a été dit avant d'aborder les objectifs suivants.</i></p>	<p><i>Le patient explique que comme les globules blancs défendent moins bien le corps, il est plus sensible aux infections.</i></p>	<p><i>A cause des immunosuppresseurs, le système immunitaire est affaibli et se défend moins bien contre les infections.</i></p>		
<p>Identifier ses médicaments anti infectieux</p>	<p><i>L'éducateur demande au patient pourquoi les médicaments qui préviennent les infections lui ont été prescrits et comment ils agissent à l'aide du schéma.</i></p>	<p><i>Le patient montre les médicaments de la prophylaxie anti infectieuse et explique leur rôle en s'aidant du schéma (il lie le Rovalcyte au CMV et le Bactrim aux infections pulmonaires)</i></p>	<p><i>Certains de mes médicaments servent à prévenir les infections, car je suis plus sensible aux infections maintenant que je prends des immunosuppresseurs.</i></p>	<p><u>Schéma du bonhomme avec éléments à ajouter par le patient (Bactrim, Rovalcyte, CMV, infections pulmonaires...)</u></p>	<p>20 minutes</p>
<p>Identifier ses autres médicaments et expliquer leur rôle</p>	<p><i>L'éducateur demande au patient de lui parler de ses autres médicaments.</i></p>	<p><i>Le patient explique le rôle des autres médicaments qui ne sont pas en lien direct avec la greffe.</i></p>	<p><i>Les immunosuppresseurs sont des médicaments vitaux, cependant il ne faut pas négliger les autres médicaments</i></p>		
<p>Connaitre les modalités de prise des médicaments</p>	<p><i>L'éducateur demande au patient à quel moment de la journée il prend ses médicaments à l'aide du plan de prise.</i></p>	<p><i>Le patient indique à quel moment de la journée il prend ses médicaments, pendant ou en dehors des repas.</i></p>	<p><i>Horaires de prise à respecter pour cyclosporine et tacrolimus. Au-delà du délai prescrit, l'anti-</i></p>	<p><u>Plan de prise des médicaments</u></p>	<p>10 minutes</p>

<p>Exprimer ses préférences concernant les modalités de prise du traitement</p> <p>Adapter les modalités de prise à sa vie quotidienne</p>	<p><i>L'éducateur demande au patient si ce rythme et ces horaires lui conviennent.</i></p>	<p><i>Le patient réfléchit aux modalités de prise qui lui conviendraient le mieux, une fois rentré à domicile. Le patient échange avec l'animateur afin de voir si certains médicaments, prescrits le midi par exemple, pourraient être pris le matin ou le soir.</i></p>	<p><i>rejet n'est plus assez efficace pour protéger les nouveaux poumons du rejet.</i>  <i>Le mycophénolate est pris pendant les repas.</i>  <i>Le Bactrim est en 3 prises par semaine.</i></p> <p><i>Ce n'est pas ma vie qui doit s'adapter à mes médicaments, mais mes médicaments qui s'adaptent à ma vie !</i></p>	<p><i>Mise en situation</i></p>	<p><i>5 minutes</i></p>
--	--	---	--	---------------------------------	-------------------------

### **Evaluation**

*A l'issue de la séance, l'éducateur reprend le questionnaire Vrai/Faux avec le patient et corrige les éventuelles erreurs avec lui.*

L'éducateur propose au patient de le revoir après son séjour en réhabilitation à la clinique Avicenne, où il sera amené à préparer lui-même son pilulier, afin de réfléchir ensemble à des situations qui pourraient lui poser problème dans sa vie quotidienne, et voir s'il a rencontré des difficultés liées aux prises des médicaments pendant son séjour.

### ***II.1.3.4.3. Le deuxième atelier centré sur les médicaments : ma vie quotidienne avec les médicaments***

L'objectif de ce deuxième atelier est de permettre au patient de se projeter dans la gestion de son traitement dans la vie quotidienne, afin de repérer des situations qui pourraient être à risque et de décider de la conduite à tenir.

#### ***Outils pédagogiques***

Le deuxième atelier se déroule après le retour du patient du centre de réhabilitation. Ce dernier a pu pendant six semaines préparer lui-même son pilulier et ainsi acquérir une plus grande expérience dans la gestion de son traitement. Cependant, il n'a pas encore été confronté à toutes les difficultés qu'il pourra rencontrer lorsqu'il rentrera à domicile. Afin de l'aider à se questionner sur son attitude dans différentes situations de la vie quotidienne, et de travailler sur sa capacité de prise de décision, des **cartes de Barrows** (ou cartes de situations problèmes) ont été élaborées (Annexes 6 et 7). Ces cartes reprennent différentes situations (oubli, vomissements après la prise, grossesse, voyage, automédication...) et proposent plusieurs possibilités de réactions au patient. Au dos des cartes, les conséquences de chaque réaction sont exposées. Pour chaque situation problème, le patient va ainsi justifier son choix et expliquer son raisonnement à l'éducateur, puis les cartes sont retournées afin que le patient visualise les conséquences de son choix. Cet outil lui permet de faire le lien entre une réaction face à une situation donnée et les conséquences de cette réaction. L'objectif de l'outil, contrairement à un simple questionnaire de type vrai/faux (il faut/il ne faut pas), est de faire prendre conscience au patient des conséquences de ses choix afin qu'il décide lui-même de la conduite à adopter.

A la fin de l'atelier, des **fiches informatives** (Annexes 12 et 13) sont remises au patient. Elles reprennent les principales informations délivrées lors des deux ateliers médicaments : mode d'action des médicaments, modalités de prise, conduite à tenir en cas d'oubli ou de vomissements, utilisation du pilulier, interactions médicamenteuses, prévention des infections, protection en cas d'exposition au soleil, organisation lors d'un voyage ou d'un déplacement... Ces fiches sont organisées sous forme de triptyque, et regroupent dans un tableau tous les traitements immunosuppresseurs utilisés en transplantation pulmonaire. Ainsi, en cas de modification de la stratégie thérapeutique (switch de la ciclosporine au tacrolimus par exemple), les patients retrouveront sur la fiche les informations sur les modalités de prise ou la conduite à tenir en cas d'oubli dont ils pourraient avoir besoin. Ces fiches pourront par la suite servir d'aide-mémoire au patient s'il rencontre des difficultés

après son retour à domicile, et elles peuvent également être utilisées comme support pour expliquer son traitement à ses proches.

### ***Evaluation de la satisfaction des patients***

Afin d'évaluer la satisfaction des patients pour tous les ateliers individuels, une « étoile » de satisfaction a été réalisée (Annexe 8).

### ***Conducteur d'atelier***

## Trame de l'atelier 2 : Ma vie quotidienne avec les médicaments

### Public cible

Atelier individuel : un patient, éventuellement l'aidant du patient s'il souhaite être présent

Critères d'inclusion : patient greffé pulmonaire, au retour de la réhabilitation à Avicenne, dans le service de pneumologie

### Compétence (s)

Compétences d'auto soin : gérer son traitement au quotidien, résoudre des problèmes de thérapeutique quotidienne, s'adapter et faire face lors de situations inhabituelles (vomissement, oubli, voyage, grossesse, exposition au soleil)  
(Compétences de sécurité que le patient doit acquérir avant son retour à domicile)

### Objectifs éducatifs

A l'issue de la séance, le patient sera capable :

- de réagir en cas de vomissements ou d'oubli des immunosuppresseurs
- de connaître les risques liés à l'exposition au soleil
- de réagir face à l'apparition d'une lésion cutanée
- de connaître les risques liés à l'automédication
- de connaître les risques en cas de grossesse sous immunosuppresseurs, savoir communiquer son désir de grossesse
- de gérer ses médicaments en cas de voyage/vacances
- gérer le stock de médicaments à la maison
- de connaître le rôle du suivi biologique
- d'identifier des situations à risque d'oubli et d'élaborer des stratégies pour éviter l'oubli

### Lieu/Moyens matériel

Dans la chambre du patient, avec une table pour pouvoir manipuler les cartes situations

Outils : cartes situations (cartes de Barrows)

### Educateurs

Un éducateur (pharmacien)

### Durée de l'atelier

Préparation : 5 minutes

Réalisation : 45 minutes

Evaluation et synthèse : 10 minutes

## Déroulement Séance 2

### Introduction :

L'éducateur retourne voir le patient lors de sa semaine d'hospitalisation en pneumologie juste avant le retour à domicile. Il lui demande comment s'est déroulé le séjour à Avicenne, s'il a rencontré des difficultés au cours de ce séjour. Il lui présente ensuite les objectifs de la séance.

Objectif éducatif	Ce que fait l'éducateur	Ce que font les participants	Messages-clés	Technique/outil éducatif	Durée
<b>SEANCE 2</b> <b>Objectifs</b>  Réagir en cas de vomissements, d'oubli  Connaître le risque lié à l'exposition au soleil  Réagir face à l'apparition de toute lésion cutanée  Connaître les risques liés à l'automédication  Connaître les risques en cas de grossesse sous immunosuppresseurs (si femme en âge de procréer)  Gérer le stock de médicaments	<p><i>L'éducateur montre au patient des cartes de situations avec différentes réactions possibles à chaque situation. Il lui demande quelle réaction il choisirait parmi celles-ci. (ex : en cas d'oubli de prise, de vomissements, d'exposition au soleil...)</i></p> <p><i>L'éducateur demande au patient de retourner les cartes correspondant aux différentes réactions. Au dos de chaque carte, il y a la conséquence de l'action.</i></p> <p><i>L'éducateur demande au patient ce qu'il pense de la conséquence de son choix, si cela correspond bien à la conséquence à laquelle il s'attendait en faisant ce choix.</i></p>	<p><i>Le patient choisit pour chaque carte situation une réaction et commente son choix.</i></p> <p><i>Le patient retourne les cartes, lit et échange avec l'éducateur sur les conséquences de son choix.</i></p>	<p><i>En cas d'oubli, ne pas prendre double dose à la prise suivante. La conduite à tenir en cas d'oubli ou de vomissements est spécifique à chaque médicament.</i></p> <p><i>Beaucoup de médicaments interagissent avec mes anti-rejets, je ne prends pas de médicaments sans l'avis de mon médecin.</i></p> <p><i>Je me protège du soleil car j'y suis plus sensible depuis que je prends des immunosuppresseurs. Il est conseillé de consulter un dermatologue une fois par an.</i></p>	<p><u><i>Cartes situations (cartes de Barrows)</i></u></p>	<p><b>40 minutes</b></p>

<p>Gérer ses médicaments en cas de voyage/vacances</p> <p>Connaître le rôle du suivi biologique</p> <p>Identifier les situations à risque d'oubli et élaborer des stratégies pour éviter l'oubli</p>			<p><i>Il est toujours possible pour moi d'avoir des projets de vie si mon état de santé est stable (voyage, grossesse...), je ne dois pas hésiter à en discuter avec mon médecin du centre de transplantation</i></p> <p><i>Les prises de sang servent à adapter la posologie de mes anti-rejets. Je ne dois pas avoir pris de médicaments avant la prise de sang (t0)/je dois avoir pris mon NEORAL exactement deux heures avant la prise de sang (t2)</i></p> <p><i>Pour éviter les oublis, je peux utiliser un pilulier, mettre des alarmes...</i></p>		
--	--	--	---	--	--

## Evaluation

*Questionnaire de satisfaction sur tous les ateliers individuels réalisés à l'issue de la séance.*

#### **II.1.3.4.4. Le troisième atelier centré sur les médicaments : prendre des médicaments, les pour et les contre...**

L'objectif de cet atelier collectif est de permettre au patient d'exprimer son ressenti sur son traitement, de partager ses expériences, les difficultés qu'il a pu rencontrer après le retour à domicile, et les stratégies d'adaptation qu'il a mises en place pour surmonter ces difficultés.

##### ***Techniques d'animation et outils pédagogiques***

La réalisation d'un atelier collectif favorise le partage d'expériences et la confrontation d'idées entre les patients. Ce dernier atelier est principalement centré sur les compétences d'adaptation. Les patients, après le retour à domicile, possèdent davantage de recul par rapport à leur traitement, et ont été confrontés à des problématiques nouvelles.

La technique des **Post-it (ou métaplan)** est utilisée afin de favoriser l'expression des patients pour faire émerger les freins et les leviers à la prise de médicaments. Au cours de l'atelier, chaque patient est invité à partager avec le groupe les avantages, les inconvénients et les difficultés qu'il rencontre dans la vie quotidienne avec son traitement. L'utilisation des *Post-it* permet ensuite de regrouper et d'organiser les idées de façon visuelle.

Le **blob tree** (Annexe 9) est un outil qui permet aux patients d'exprimer leur ressenti par rapport aux difficultés qu'ils rencontrent dans la prise des médicaments. L'éducateur pourra également évaluer leur perception de la prise de traitements, selon le personnage auquel les patients s'identifient. Le choix des patients est souvent révélateur, et peut permettre de mettre en évidence des difficultés qui n'avaient pas été précédemment abordées par le patient au cours de l'atelier.

Enfin, la **balance décisionnelle** permet de faire une synthèse des points positifs et négatifs évoqués, afin que les patients prennent conscience de ce qui pour eux est le plus important.

##### ***Evaluation de la satisfaction des patients***

Une « étoile de satisfaction » est remplie par le patient afin d'évaluer les ateliers collectifs, sur le même modèle que pour les ateliers individuels (Annexe 8).

Le ressenti du patient par rapport à son traitement est également évalué en début et en fin d'atelier grâce à une échelle « je me sens à l'aise avec mon traitement » graduée de 0 à 10. (Annexe 10)

##### ***Conducteur d'atelier***

## Trame de l'atelier 3 : Prendre des médicaments, les pour et les contre...

### Public cible

Atelier collectif : patients greffés pulmonaires, aidants

Critères d'inclusion : après le retour à domicile, à programmer le même jour qu'une consultation de suivi (au moins 3 à 6 mois après le retour à domicile)

### Compétence (s)

Compétences d'adaptation : exprimer ses besoins, faire valoir ses choix de santé

### Objectifs éducatifs

A l'issue de la séance, le patient sera capable :

- d'exprimer les freins et les leviers à la prise de médicaments
- identifier des stratégies d'adaptation pour surmonter les difficultés liées à la prise des médicaments
- justifier ses motifs d'adhésion ou de non adhésion au traitement

### Lieu/Moyens matériel

Dans la salle de réunion du G4 (pneumologie)

Outils : *Post-it* verts et roses, paperboard, feutres, marqueurs

### Educateurs

Deux éducateurs si possible (pharmaciens)

### Durée de l'atelier

Préparation : 10 minutes

Réalisation : environ une heure

Evaluation et synthèse : 10 minutes

## Déroulement Séance 3

### Introduction :

L'éducateur se présente et explique les objectifs de la séance. Il distribue au début de l'atelier une feuille à chaque patient, en leur demandant d'évaluer sur une échelle graduée de 0 à 10 comment ils se sentent à l'aise par rapport à leur traitement en ce moment.

Objectif éducatif	Ce que fait l'éducateur	Ce que font les participants	Messages-clés	Technique/outil éducatif	Durée
<p><b>SEANCE 3</b> <b>Objectifs</b></p> <p>Exprimer les freins et les leviers à la prise des médicaments</p>	<p><i>L'éducateur demande aux patients de noter sur des Post-it verts les points positifs qu'ils trouvent à prendre des médicaments, et sur des Post-it roses les points négatifs. Sur le Post-it jaune, ils peuvent noter les difficultés (concrètes) qu'ils ont rencontrées dans la gestion du traitement au quotidien. Ils disposent de 3 Post-it verts, 3 Post-it roses et 3 Post-it jaunes.</i></p> <p><i>L'éducateur demande à une première personne quels sont pour elle les plus, les moins et les difficultés. Les Post-it sont affichés sur le paperboard.</i></p> <p><i>L'éducateur demande aux autres participants s'ils ont des idées similaires, il classe et regroupe les Post-it par thèmes sur le paperboard au fur et à mesure.</i></p>	<p><i>Les patients écrivent les avantages, les inconvénients et les difficultés sur les Post-it.</i></p> <p><i>Les patients commentent ce qui a été affiché et regroupent les différentes idées selon les thèmes (<u>difficultés</u> : liées aux horaires de prise, au nombre de médicaments, à la difficulté d'avaler tous ces médicaments, à la prise de médicaments en public, aux effets indésirables... /<u>avantages</u> : se sentir</i></p>	<p><i>Les immunosuppresseurs sont des médicaments indispensables pour éviter le rejet. Cependant, ils impliquent de nombreuses contraintes. Pour mieux les accepter, le patient doit considérer qu'il y a plus d'avantages que d'inconvénients à prendre des anti rejets.</i></p>	<p><i><u>Méthode des Post-it (méta-plan)</u></i></p>	<p><i>5-10 minutes pour écrire les Post-it</i></p> <p><i>Puis 20 minutes pour en discuter et les organiser sur le paperboard</i></p>

<p>Identifier des stratégies d'adaptation pour surmonter les difficultés liées à la prise de médicaments</p>		<p><i>protégé du risque de rejet...).</i></p>			
	<p><i>L'éducateur demande aux patients comment ils se situent face à ces difficultés à l'aide du blob tree : « Parmi tous les personnages du blob tree, quel est celui qui correspond le mieux à votre réaction face aux difficultés que vous rencontrez avec votre traitement ? Dans lequel vous reconnaissez-vous ? »</i></p> <p><i>L'éducateur demande ensuite aux patients s'ils ont trouvé des solutions, des astuces, pour surmonter ce qui est difficile à gérer dans la prise des médicaments. Il note sur le paperboard des astuces possibles en face de chaque problème.</i></p>	<p><i>Les patients se situent sur le blob tree et colorient le bonhomme qui leur correspond.</i></p> <p><i>Chaque patient explique son choix de bonhomme.</i></p> <p><i>Les patients échangent leurs expériences et leurs astuces pour faciliter la vie quotidienne avec le traitement</i></p>	<p><i>-<u>Respect des horaires</u> : utiliser un réveil ou des alarmes, décaler l'heure du traitement si 8h-20h paraît difficile à respecter à la maison</i></p> <p><i>-<u>Médicaments nombreux</u> : utiliser un pilulier pour aider à s'organiser</i></p> <p><i>-<u>Gros comprimés</u> : existe-t-il d'autres formes (buvables ?), si le NEORAL 100 mg est difficile à avaler on peut prendre 2 comprimés à 50 mg, il existe une « technique » pour avaler plus facilement (tête penchée vers le bas et comprimé placé sur la langue) etc.</i></p> <p><i>-<u>Peur de l'oubli</u> : organisation pour éviter les oublis (alarmes, associer la prise des médicaments à un acte de la vie quotidienne, avoir des prises de secours avec soi...)</i></p> <p><i>-<u>Effets indésirables</u> : ne</i></p>	<p><i>Blob tree</i></p>	<p><i>15 minutes</i></p>

<b>Justifier ses motifs d'adhésion ou de non adhésion au traitement</b>	<i>L'éducateur demande aux patients de quel côté pour eux la balance penche le plus (avantages ou inconvénients de prendre des médicaments)</i>	<i>Les patients expliquent leur choix en fonction des avantages et des inconvénients qu'ils ont évoqués.</i>	<i>pas hésiter à en discuter avec le médecin (hirsutisme...)</i>	<i>Balance décisionnelle</i>	<i>10 minutes</i>
---	---	--	--	------------------------------	-------------------

### **Evaluation**

*L'éducateur demande aux patients de remplir l'échelle « je me sens à l'aise avec mon traitement... » après l'atelier.*

*Un questionnaire de satisfaction (étoile de satisfaction) est également complété à l'issue de la séance.*

Tous ces outils et les différents ateliers sont amenés à évoluer au cours du temps, et à s'adapter en fonction des évaluations réalisées par les patients et des ressentis de l'équipe éducative.

L'objectif de l'ETP est de donner au patient des outils lui permettant de gérer au mieux sa maladie chronique une fois rentré à domicile. L'acquisition de compétences d'adaptation en cas de situation inhabituelle lui permet ainsi de réagir de façon appropriée face à une situation à risque, et de diminuer le risque de complications après la greffe. Mais au-delà du renforcement de l'autonomie du patient, la sécurisation de son parcours de soins en ville peut également passer par la coordination avec les différents acteurs qui le prennent en charge (médecins traitants, pharmaciens d'officine).

## **II.2. Place d'une conciliation médicamenteuse de sortie dans le programme d'ETP**

### **II.2.1. La conciliation médicamenteuse et le lien ville/hôpital**

En 2006, le projet « High 5s » est lancé par l'OMS. Cette initiative vise à prévenir les accidents évitables à l'hôpital grâce à des solutions standardisées répondant à des problèmes majeurs en termes de sécurité des patients dans le monde. La HAS s'est engagée depuis 2009 dans la sécurisation de la prescription médicamenteuse aux points de transition du parcours de soins, deuxième solution proposée par le projet « High 5s », et accompagne les établissements de santé dans la mise en œuvre de la conciliation médicamenteuse (Medication Reconciliation, Med'Rec) [80].

En effet, à l'hôpital, les erreurs médicamenteuses surviennent plus particulièrement aux points de transition des services de soins : lors de l'admission du patient, de son transfert vers un autre service ou de sa sortie. Dans un premier temps, la **conciliation médicamenteuse d'entrée**, qui s'intéresse à l'admission du patient, a été mise en œuvre. Une liste exhaustive des médicaments pris régulièrement par le patient avant son hospitalisation est établie en utilisant plusieurs sources d'informations (ordonnance, entretien avec le patient, le pharmacien ou le médecin traitant...). Cette liste constitue le bilan médicamenteux optimisé (BMO), qui est ensuite comparé à l'ordonnance en cours. D'éventuelles divergences peuvent alors être relevées, signalées au prescripteur et corrigées si nécessaire. Initialement, les patients éligibles au processus de conciliation dans le projet « High 5s » devaient être âgés de plus de 65 ans et hospitalisés en court séjour après un passage par les urgences. Ces critères ont par la suite été élargis avec la généralisation de la conciliation médicamenteuse.

De nombreuses études évaluant l'impact de la conciliation médicamenteuse d'entrée, qu'elle soit proactive ou rétroactive, ont été réalisées depuis 2010 [81–85]. La plupart des

divergences non intentionnelles (DNI) détectées sont des omissions ou des erreurs de posologie, et concernent le plus souvent des patients âgés et polymédiqués. Les principales classes médicamenteuses faisant l'objet de divergences appartiennent selon la classification ATC aux médicaments du système cardio-vasculaire, du système nerveux (notamment les antidépresseurs) et des voies digestives ; les médicaments dermatologiques et ophtalmologiques locaux sont également à haut risque d'erreur [84,85]. Selon le rapport d'expérimentation de la conciliation par neuf établissements de santé publié par la HAS en 2015 [86], les patients présentent en moyenne 0,9 DNI lors de l'admission. Une méthodologie de cotation de la gravité des erreurs médicamenteuses a également été développée [87], afin d'harmoniser l'évaluation de l'impact clinique de la conciliation. D'après les données d'études de méthodologies différentes, entre 27 et 52% des erreurs médicamenteuses révélées ont un impact clinique significatif [84,85,88].

Dans un second temps, la **conciliation médicamenteuse de sortie**, qui établit un lien entre la ville et l'hôpital, s'est développée. Il s'agit d'un processus interactif et pluriprofessionnel qui garantit la continuité du traitement médicamenteux lors du retour à domicile du patient hospitalisé et permet la transmission d'une information validée :

- Au **patient**, au cours d'un entretien pharmaceutique de sortie, dans l'objectif d'améliorer son observance grâce à une meilleure compréhension de ses traitements,
- Au **pharmacien d'officine**, afin d'optimiser son acte de dispensation (disponibilité des nouveaux médicaments prescrits, conseils pharmaceutiques associés),
- Au **médecin traitant**, qui est ainsi informé des nouvelles prescriptions réalisées à l'hôpital et de leur indication.

Un bilan médicamenteux associé à des informations thérapeutiques est élaboré, généralement sous forme de fiche de liaison ville/hôpital récapitulant les modifications de traitement effectuées à l'hôpital. Ces informations sont ensuite transmises de manière sécurisée au médecin traitant et au pharmacien référent du patient [89]. La réalisation d'une conciliation de sortie par un pharmacien, associée dans certaines études à un suivi téléphonique des patients, pourrait permettre une diminution des réhospitalisations non programmées à 30 jours [90–93].

Cette coordination entre la ville et l'hôpital a également été expérimentée dans le cadre de l'initiation de la prescription au cours d'une hospitalisation de médicaments « sensibles » comme les anticoagulants oraux, les anticancéreux oraux ou les immunosuppresseurs. La sortie d'hospitalisation du patient est anticipée afin de permettre au pharmacien d'officine de commander les médicaments particuliers dont il ne dispose pas en

stock, et une information sur les spécificités des thérapeutiques mises en place est transmise au médecin traitant et au pharmacien. Ces initiatives sont généralement bien accueillies par les professionnels de santé de ville qui sont très favorables au développement d'une meilleure communication entre la ville et l'hôpital, et à une formation sur des thérapeutiques qui ne leur sont pas familières [94–97].

Selon une étude des besoins des pharmaciens d'officine dans le cadre d'un lien ville/hôpital pour les patients greffés hépatiques, les principales difficultés rencontrées concernent le manque de connaissances sur les immunosuppresseurs, leurs interactions médicamenteuses et les conseils associés, ainsi que la communication avec les équipes de transplantation et la disponibilité des traitements [98]. La mise en place d'un lien ville/hôpital avec appel téléphonique de la pharmacie d'officine avant la sortie du patient, transmission des traitements du patient et d'une fiche conseil sur les immunosuppresseurs permettrait de répondre aux attentes des pharmaciens d'officine, et de les intégrer à la prise en charge des patients greffés.

## **II.2.2. Sécurisation du parcours du patient en ville : association d'une conciliation de sortie avec lien ville/hôpital à un programme d'ETP**

### ***II.2.2.1 Les risques liés aux médicaments à la sortie d'hospitalisation du patient***

Les patients greffés, du fait de leur traitement immunosuppresseur principalement, mais aussi des nombreux médicaments associés, sont particulièrement à risque d'erreur et d'iatrogénie médicamenteuse. La sécurisation du parcours du patient lors de son retour à domicile est donc cruciale, car il peut être exposé à différents risques :

#### ***Risques liés aux patients***

- **Risque lié à l'automédication** : le patient doit être sensibilisé aux nombreuses interactions médicamenteuses liées aux immunosuppresseurs. Ainsi, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, certaines plantes (millepertuis) ou aliments (pamplemousse) communément utilisés doivent être évités sous peine de déséquilibrer le traitement immunosuppresseur ou d'altérer la fonction rénale.
- **Risque lié à une mauvaise observance** : en cas d'observance insuffisante, le patient s'expose à un risque de rejet de l'organe greffé.
- **Risque lié à un mésusage des médicaments** : une mauvaise compréhension de l'utilisation des médicaments par le patient (modalités de prise, posologie, conduite à tenir en cas d'oubli ou de vomissements...) peut être responsable d'événements indésirables.

### **Risques liés aux professionnels de santé**

- **Risque de rupture de continuité du traitement** : les immunosuppresseurs et certains anti-infectieux comme le valganciclovir ne sont pas immédiatement disponibles dans les pharmacies de ville du fait de la rareté de leur prescription et de leur coût. La pharmacie d'officine doit donc les commander auprès d'un grossiste, ce qui implique un délai pour le patient avant de pouvoir récupérer son traitement. De plus, certains immunosuppresseurs comme le MYFORTIC® font l'objet de quotas du laboratoire pour les grossistes répartiteurs et doivent parfois être commandés directement auprès du laboratoire lorsque les quotas des grossistes sont dépassés, ce qui rajoute encore au délai d'attente. L'approvisionnement de ces médicaments est donc sensible, et nécessite de l'anticipation afin d'assurer la continuité du traitement.
- **Risque lié à la prescription de médicaments interagissant avec les immunosuppresseurs** : les immunosuppresseurs, et plus particulièrement les anticalcineurines, sont des médicaments à marge thérapeutique étroite présentant de nombreuses interactions médicamenteuses. Une analyse des prescriptions de patients greffés rénaux a ainsi observé 5,6 interactions médicamenteuses en moyenne par patient, qui sont parfois responsables d'effets indésirables nécessitant une hospitalisation [99]. Avant toute prescription ou dispensation d'un nouveau médicament, il est essentiel de vérifier qu'il n'existe pas d'interactions avec les anti-rejets. Une sensibilisation particulière des prescripteurs et des pharmaciens est notamment nécessaire pour des antibiotiques communément utilisés dans les infections respiratoires communautaires comme les macrolides, qui sont inhibiteurs enzymatiques.
- **Risque lié au manque de communication entre les différents professionnels de santé** : une harmonisation des recommandations délivrées par les différents professionnels de santé est nécessaire. Le pharmacien d'officine, de par sa disponibilité, est souvent une solution de premier recours pour le patient, et il doit être informé des recommandations spécifiques aux patients transplantés afin de pouvoir répondre de façon adaptée à leurs questions (modalités de prise, interactions...). De même, le médecin traitant, pour une prise en charge optimale, doit pouvoir harmoniser son message avec les informations délivrées aux patients durant l'hospitalisation. La cohérence des messages transmis par les différents professionnels de santé, en ville et à l'hôpital, renforce également la relation de confiance entre le patient et les professionnels qui le prennent en charge.

Tous ces facteurs de risque d'erreurs liées aux médicaments impliquent une optimisation de l'éducation du patient et de la coordination entre la ville et l'hôpital afin d'organiser au mieux le retour à domicile du patient greffé.

### ***II.2.2.2 Intérêt de l'intégration d'une conciliation médicamenteuse de sortie à un programme d'ETP***

Afin d'améliorer la prise en charge des patients greffés pulmonaires, un programme d'éducation thérapeutique a été élaboré. Il s'agit d'un processus totalement intégré au parcours de soins du patient, qui vise à l'accompagner dans la gestion de sa pathologie chronique. Les ateliers centrés sur les médicaments ont pour objectif de renforcer l'adhésion du patient à son traitement et de réduire les risques d'erreurs liés aux médicaments (mésusage, automédication...).

Lors des réunions d'équipe pour la construction du programme et de ces ateliers, un besoin supplémentaire d'information et de lien avec les professionnels de santé exerçant en ville a été mis en évidence. Les greffés pulmonaires sont rares au sein de la patientèle des médecins généralistes et pharmaciens d'officine, et présentent de nombreuses particularités, notamment en lien avec leur traitement immunosuppresseur. Pour répondre à ce besoin d'information et à la nécessité de cohérence des messages délivrés par les différents soignants, un lien avec les professionnels de santé de ville a été créé.

L'intégration d'une conciliation médicamenteuse de sortie avec lien ville/hôpital au deuxième atelier médicaments réalisé juste avant le retour à domicile du patient permet de préparer au mieux la sortie du patient. Tout d'abord, il ne s'agit pas seulement d'un entretien pharmaceutique uniquement informatif comme dans le cas d'une conciliation de sortie, puisqu'une posture éducative doit être adoptée par le pharmacien. L'atelier est centré sur le patient et adapté à lui, et des outils pédagogiques interactifs sont utilisés (les cartes de Barrows). Des fiches informatives sur les médicaments avec des « take-home messages » (Annexes 12 et 13) sont également remises à l'issue de l'atelier, comme dans le cas d'un entretien pharmaceutique. Ce temps dédié au patient est ensuite mis à profit pour récupérer les coordonnées de son médecin traitant et de son pharmacien, afin de faire le lien avec eux et d'assurer la continuité de sa prise en charge. Enfin, avant d'être transmise au pharmacien d'officine, l'ordonnance de sortie est analysée et comparée aux traitements en cours du patient, afin de prévenir le risque d'erreurs et d'interactions médicamenteuses.

Si l'éducation thérapeutique est totalement centrée sur le patient et ses besoins, afin de le rendre plus autonome, le lien ville/hôpital est quant à lui tourné vers les professionnels de santé en charge du patient en ville, dans l'objectif de sécuriser et coordonner le parcours du patient. Ces deux objectifs sont distincts mais complémentaires, indispensables à une

prise en charge globale du patient, et ils doivent s'intégrer tous deux à son parcours de soins. L'association d'une conciliation de sortie avec lien ville/hôpital à l'intervention du pharmacien dans un programme d'ETP permet ainsi de limiter au maximum les risques liés au médicament, en agissant à la fois sur les facteurs de risque d'erreur liés au patient et ceux liés aux professionnels de santé.

### **II.2.3. Méthode de conciliation de sortie avec lien ville/hôpital pour les patients greffés**

Les patients greffés pulmonaires présentent deux principaux points de transition au début de leur parcours de soins : le transfert en réhabilitation à la clinique Avicenne et leur retour à domicile.

#### ***II.2.3.1 Lien avec l'établissement de soins de suite et de réadaptation***

Afin d'assurer la continuité du traitement pour le patient, la pharmacie de la clinique Avicenne est informée par mail des médicaments prescrits à la sortie du service de chirurgie thoracique et de leurs indications. Une fiche de liaison (Annexe 11) récapitule les traitements en cours, ainsi que les dates prévues d'entrée et de sortie de la clinique du patient greffé. Il est ainsi possible au pharmacien d'anticiper l'arrivée du patient et de commander les traitements dont il ne dispose pas. Des informations spécifiques liées au patient, comme ses allergies, sont également transmises.

#### ***II.2.3.2 Conciliation de sortie et lien avec la ville***

Avant le retour à domicile du patient, lors du bilan de sortie en pneumologie, les derniers ateliers sécuritaires sont effectués. La conciliation de sortie avec lien ville/hôpital est réalisée lors du second atelier centré sur les médicaments. L'entretien pharmaceutique spécifique à la conciliation de sortie est ainsi totalement intégré dans les ateliers éducatifs. Des fiches d'informations sur les immunosuppresseurs et sur les autres médicaments, notamment la prophylaxie anti-infectieuse, sont remises au patient à l'issue de l'atelier, comme dans le cas d'un entretien pharmaceutique (Annexes 12 et 13).

Les coordonnées du médecin traitant et du pharmacien d'officine référent sont recueillies à l'issue de l'atelier, afin de les contacter pour les prévenir de la sortie de leur patient. L'ordonnance de sortie est récupérée et comparée aux prescriptions en cours du patient, afin de vérifier l'absence de divergences. Une analyse pharmaceutique est également réalisée, pour identifier d'éventuelles interactions médicamenteuses.

L'ordonnance de sortie, accompagnée d'une fiche de liaison reprenant les indications des différents traitements, est envoyée au pharmacien d'officine afin de commander les

médicaments non stockés (immunosuppresseurs, anti-infectieux) et d'anticiper la dispensation. Une fiche d'informations sur les médicaments immunosuppresseurs, spécifique à chaque association d'anti-rejets prescrite, est transmise au médecin traitant et au pharmacien d'officine (Annexes 14 et 15).

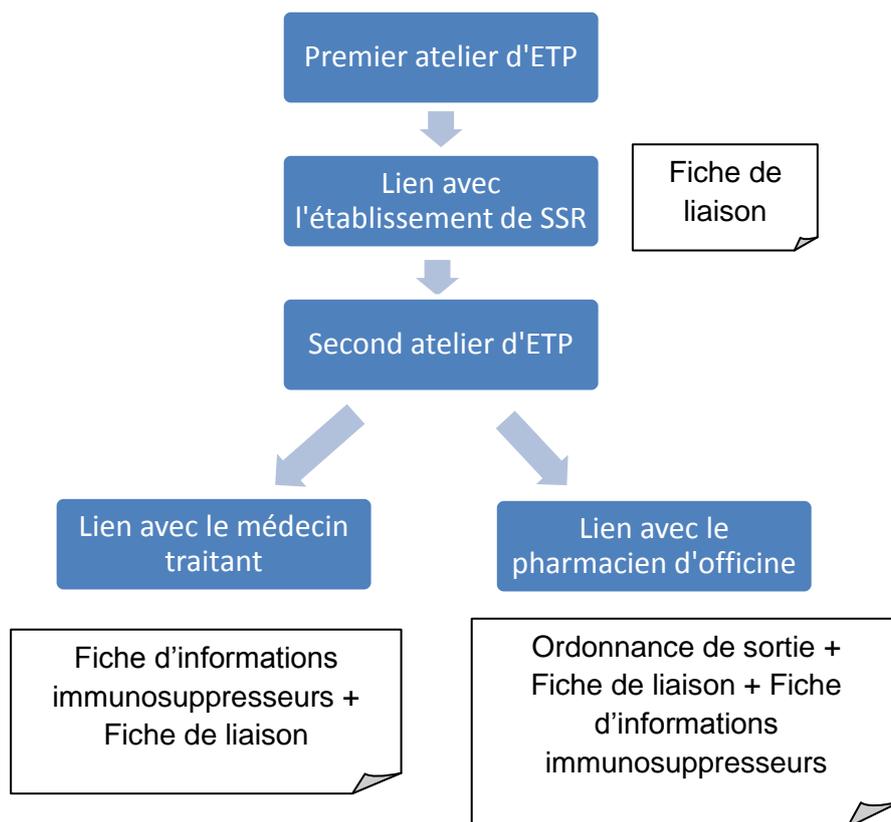
Ces fiches sont construites selon un modèle harmonisé, commun à toutes les fiches de liaison ville/hôpital utilisées au CHU de Bordeaux.

Dans une première partie, la fiche destinée aux **pharmaciens** rappelle les informations essentielles à connaître sur les immunosuppresseurs :

- les **éléments indispensables à vérifier avant la dispensation** sont récapitulés sous forme de check-list (absence de signes infectieux, présence d'un accord de soins pour les femmes en âge de procréer sous mycophénolate mofétil...)
- les **conseils associés à la dispensation** (modalités de prise, conduite à tenir en cas d'oubli ou de vomissements, protection solaire, prévention des infections...) sont rappelés, ils sont identiques aux recommandations données sur la fiche patient.
- les **effets indésirables** des deux molécules associées sont répertoriés.

La seconde partie de la fiche permet au pharmacien d'approfondir s'il le souhaite ses connaissances sur les immunosuppresseurs : elle récapitule toutes les interactions médicamenteuses liées aux immunosuppresseurs, ainsi que leur suivi clinique et biologique. Ces fiches peuvent également être utilisées comme outil de formation sur les anti-rejets pour l'équipe officinale.

La fiche destinée aux **médecins** est réalisée sur le même modèle, avec une sensibilisation supplémentaire aux risques liés à la prescription de médicaments couramment utilisés mais déconseillés chez les patients greffés : AINS néphrotoxiques et macrolides inhibiteurs enzymatiques en particulier.



**Figure 10** : Organisation du lien ville/hôpital pour les patients greffés pulmonaires

Toutefois, avant de mettre en place cette méthode et ces outils en transplantation pulmonaire, il paraît nécessaire de vérifier qu'ils correspondent bien aux besoins des patients greffés et de leurs professionnels de santé. Afin de valider cette démarche de conciliation de sortie avec lien ville/hôpital, les opinions de patients greffés depuis plusieurs années et de leurs professionnels de santé référents ont donc été recueillies.

### **III. EVALUATION DES OUTILS EDUCATIFS ET DES FICHES INFORMATIVES ELABOREES**

---

#### **III.1. Contexte et objectifs de l'étude**

Les outils éducatifs et les fiches d'informations à destination des patients et des professionnels de santé ont été élaborés puis validés collectivement par l'ensemble de l'équipe éducative du programme d'ETP dans un premier temps. Afin de vérifier que ces outils correspondent bien aux besoins des patients et aux attentes de leurs professionnels de santé référents, ils ont ensuite été évalués par un échantillon de patients greffés et de professionnels de santé exerçant en ville (médecins traitants et pharmaciens d'officine). Le premier objectif de cette étude est donc d'évaluer la satisfaction des patients, des pharmaciens d'officine et des médecins traitants vis-à-vis des outils élaborés.

D'autre part, l'efficacité des outils créés et des entretiens pharmaceutiques en termes d'amélioration des connaissances des patients a également été évaluée. Le second objectif de cette étude est de réaliser un état des lieux des connaissances des patients sur leurs traitements, puis d'analyser l'évolution de leurs connaissances suite à un entretien pharmaceutique s'appuyant sur les outils élaborés.

#### **III.2. Matériel et méthodes**

Des entretiens ont été réalisés par un interne en pharmacie avec des patients transplantés pulmonaires depuis plus d'un an, au cours desquels les différents outils élaborés sont présentés et utilisés avec les patients. Les professionnels de santé référents des patients inclus ont également été sollicités afin d'évaluer les outils destinés aux pharmaciens d'officine et médecins traitants.

Lors des entretiens réalisés avec les patients, en cas de réponses inadaptées ou de lacunes mises en évidence par l'utilisation des outils, le pharmacien programme un nouvel entretien afin de vérifier que les compétences qui n'avaient pas été acquises lors de la première rencontre ont bien été assimilées par la suite. Une évaluation des connaissances de ces patients anciens greffés sur leurs traitements est ainsi réalisée.

##### **III.2.1. Déroulement de l'entretien avec le patient**

Des patients greffés depuis plus d'un an et ayant une consultation programmée entre le 25 avril et le 26 mai 2016 ont été inclus, afin de réaliser un entretien avec un interne en pharmacie lors d'une consultation de suivi en hôpital de jour de pneumologie. L'objectif de cette rencontre leur a été préalablement exposé lors d'un entretien téléphonique, afin de recueillir leur accord.

Au cours de l'entretien, le pharmacien présente au patient les différents outils élaborés : tout d'abord les cartes photos médicaments, puis le plan de prise, les cartes de situations problèmes avec les réactions associées (cartes de Barrows), et enfin les fiches d'informations sur les immunosuppresseurs. Afin d'évaluer ces différents outils, le patient est invité à se mettre dans le rôle d'un nouveau greffé, et à tester ses connaissances en simulant l'utilisation des différents outils avec le pharmacien.

Tout d'abord, parmi les cartes photos des médicaments proposées, le patient sélectionne et regroupe ses médicaments immunosuppresseurs et la prophylaxie anti-infectieuse, tout comme les patients nouvellement greffés lors du premier atelier réalisé après la transplantation.

Le plan de prise des médicaments est ensuite présenté au patient afin de recueillir son avis sur l'utilité de l'outil.

Les cartes de Barrows sont également évaluées par le patient (Annexe 7) : le pharmacien présente les différentes situations problèmes, et le patient choisit la réaction qui lui paraît la plus appropriée en exposant son raisonnement. Il peut également proposer d'autres possibilités de réactions. Les éventuelles erreurs ou lacunes des patients sont corrigées par le pharmacien, et la connaissance du traitement est évaluée par un score sur dix, correspondant aux dix situations problèmes. Il est ensuite proposé au patient de suggérer d'autres situations qui, dans son expérience quotidienne de la greffe, lui ont posé problème, afin de contribuer à améliorer l'outil créé.

Enfin, les fiches informatives sur les immunosuppresseurs sont présentées au patient afin de recueillir son opinion sur leur utilité et la clarté de leur rédaction.

### **III.2.2. Questionnaires de satisfaction des patients**

A l'issue de l'entretien, afin de formaliser les échanges qui ont eu lieu, le patient est invité à remplir un questionnaire de satisfaction (Annexe 16).

La satisfaction du patient vis-à-vis de l'entretien réalisé avec le pharmacien, des outils utilisés (cartes photos médicaments, cartes de Barrows), du plan de prise et des fiches informatives est renseignée dans le questionnaire. L'utilité des informations données au cours de l'entretien et leur réutilisation dans la vie quotidienne d'un patient greffé sont également évaluées. Enfin, une dernière question ouverte permet au patient de suggérer d'éventuelles améliorations des outils élaborés.

### **III.2.3. Déroulement de l'entretien avec les professionnels de santé**

Les coordonnées du médecin traitant et du pharmacien d'officine du patient sont recueillies à l'issue de l'entretien avec le patient. Ces derniers sont contactés par le pharmacien afin d'expliquer la nouvelle démarche mise en œuvre pour les patients greffés pulmonaires suite à la création du programme « Mieux vivre ma vie de greffé pulmonaire ». Le pharmacien propose, avec leur accord, de leur envoyer les fiches destinées aux professionnels de santé qui ont été élaborées, accompagnées d'un questionnaire de satisfaction afin de recueillir leur avis.

### **III.2.4. Questionnaires de satisfaction des professionnels de santé**

Un questionnaire de satisfaction destiné aux pharmaciens d'officine (Annexe 17) et aux médecins traitants (Annexe 18) est joint aux fiches informatives sur les immunosuppresseurs, avec un courrier présentant l'objectif de cette évaluation (Annexe 19). Les professionnels de santé sont invités à répondre par mail ou fax.

### **III.2.5. Réévaluation des connaissances des patients**

Pour les patients ayant obtenu un score inférieur ou égal à 8 lors de la première évaluation des connaissances, un second entretien est programmé lors d'une consultation suivante du patient en hôpital de jour de pneumologie. Les situations ayant posé problème au patient lors du premier entretien sont réévaluées, afin de déterminer si les connaissances du patient se sont améliorées suite à l'entretien pharmaceutique.

## **III.3. Résultats**

Vingt et un entretiens d'environ 45 minutes ont été réalisés auprès de patients transplantés depuis plus d'un an.

### **III.3.1. Caractéristiques des patients**

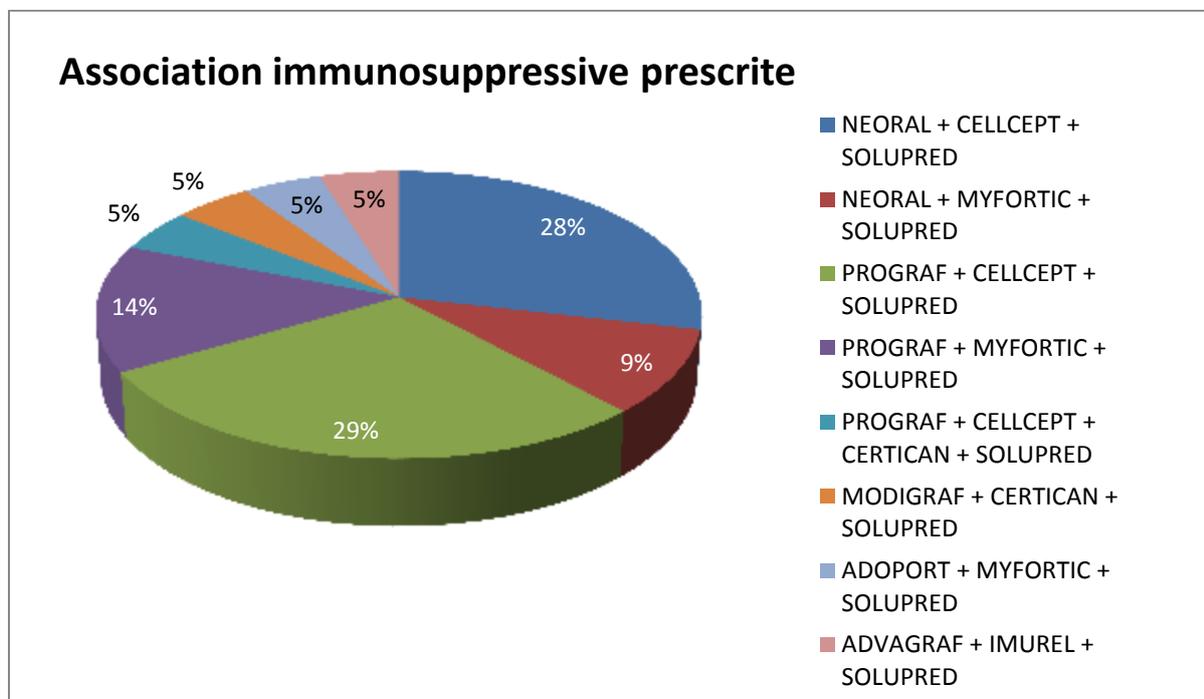
Vingt et un patients âgés de 53 ans en moyenne [25-67] ont été inclus. Le sex ratio est de 0,52 (11 hommes pour 10 femmes). Une patiente était greffée cœur-poumons, tous les autres avaient bénéficié d'une transplantation bipulmonaire depuis 4 ans en moyenne [1-10].

Les indications à la greffe étaient les suivantes :

**Tableau XIX :** Indications à la greffe des patients inclus

Indication	Nombre (n)	Pourcentage (%)
<b>BPCO (avec ou sans emphysème)</b>	10	48
<b>Mucoviscidose</b>	3	14
<b>FPI</b>	3	14
<b>Déficit en alpha-1 antitrypsine</b>	2	9,5
<b>HTAP</b>	2	9,5
<b>Autre</b>	1	5

Le traitement immunosuppresseur des patients inclus était composé d'un anticalcineurine, d'un antimétabolite et de corticoïdes, parfois associés à un inhibiteur de mTOR (Figure 11).



**Figure 11 :** Traitement immunosuppresseur prescrit aux patients de l'échantillon

En prévention des infections pulmonaires à *Pneumocystis jiroveci*, une inhalation mensuelle de pentamidine PENTACARINAT® était prescrite pour 52% des patients, tandis que 48% prenaient un comprimé de BACTRIM FORTE® trois jours par semaine.

### III.3.2. Evolution des connaissances des patients

#### III.3.2.1 Premier entretien

L'utilisation des cartes photos médicaments a permis de vérifier les connaissances des patients concernant leurs traitements immunosuppresseurs et anti-infectieux. Tous les patients ont identifié de façon partielle leurs immunosuppresseurs : tous reconnaissent les anticalcineurines (ciclosporine ou tacrolimus), cependant 14 patients (67%) n'identifiaient pas les corticoïdes comme appartenant au traitement immunosuppresseur, et trois patients (14%) ne connaissaient pas le rôle des antimétabolites (acide mycophénolique). Concernant la prophylaxie anti-infectieuse, 7 patients (33%) ne connaissaient pas son indication précise.

Les dix situations problèmes des cartes de Barrows ont ensuite été expérimentées avec les patients. Chaque situation problème rapporte un point en cas de réponse appropriée, ce qui aboutit à un score final noté sur 10. La question sur la conduite à tenir en cas de désir de grossesse a été considérée comme non applicable chez les patients n'étant pas en âge de procréer. Le score moyen obtenu est de 8,3 [6-10].

**Tableau XX** : Réponses des patients aux situations problèmes

	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10
<b>Nombre de réponses appropriées (n)</b>	4	21	9	21	20	4	20	21	20	21
<b>Pourcentage de bonnes réponses (%)</b>	19	100	43	100	95	80	95	100	95	100

Parmi les différentes situations explorées, les conduites à tenir en cas de vomissements survenant juste après la prise ou d'oubli des immunosuppresseurs (questions 1 et 3) sont les moins bien maîtrisées, avec respectivement 19% et 43% de bonnes réponses des patients. Parmi les patients en âge de procréer, seul un ne connaît pas le risque tératogène lié aux immunosuppresseurs. Toutes les autres situations (risque lié au soleil, automédication, voyage...) sont bien maîtrisées par les patients, avec 95 à 100% de réponses adaptées.

### III.3.2.2 Réévaluation des connaissances des patients

Les patients dont le score pour les situations problèmes était inférieur ou égal à 8 ont été revus lors d'une consultation suivante à l'hôpital de jour de pneumologie, ou recontactés par téléphone si, pour des raisons organisationnelles, l'entrevue n'était pas possible. Les différentes compétences qui n'étaient pas maîtrisées par les patients sont réévaluées, afin de déterminer si le premier entretien pharmaceutique a permis une amélioration des connaissances.

Douze patients ont fait l'objet d'une réévaluation de leurs connaissances au cours d'un entretien avec l'interne en pharmacie. Dix ont été réalisées lors d'une consultation à l'hôpital de jour, et deux par entretien téléphonique. Ces entretiens ont duré quinze minutes environ. Le score moyen obtenu au premier entretien par les douze patients est de 7,5 [6-7,8], et le score moyen obtenu au second entretien est de 8,6 [7,8-10]. La distribution de ces deux échantillons appariés n'étant pas normale selon le test de Shapiro-Wilk, un test de Wilcoxon est effectué afin de les comparer. La différence entre le score avant et après entretien pharmaceutique est significative ( $p < 0,0083$ ).

**Tableau XXI** : Evolution des connaissances des patients

Patient	Score premier entretien	Score deuxième entretien	Fiche informative conservée (O/N)
1	7,8	7,8	O
2	7,8	10	O
3	7,8	7,8	O
4	7,8	10	N
5	8	9	O
6	6	8	N
7	7,8	8,9	O
8	7,8	8,9	O
9	6,7	8,9	O
10	6,7	7,8	O
11	7,8	7,8	O
12	7,8	8,9	O

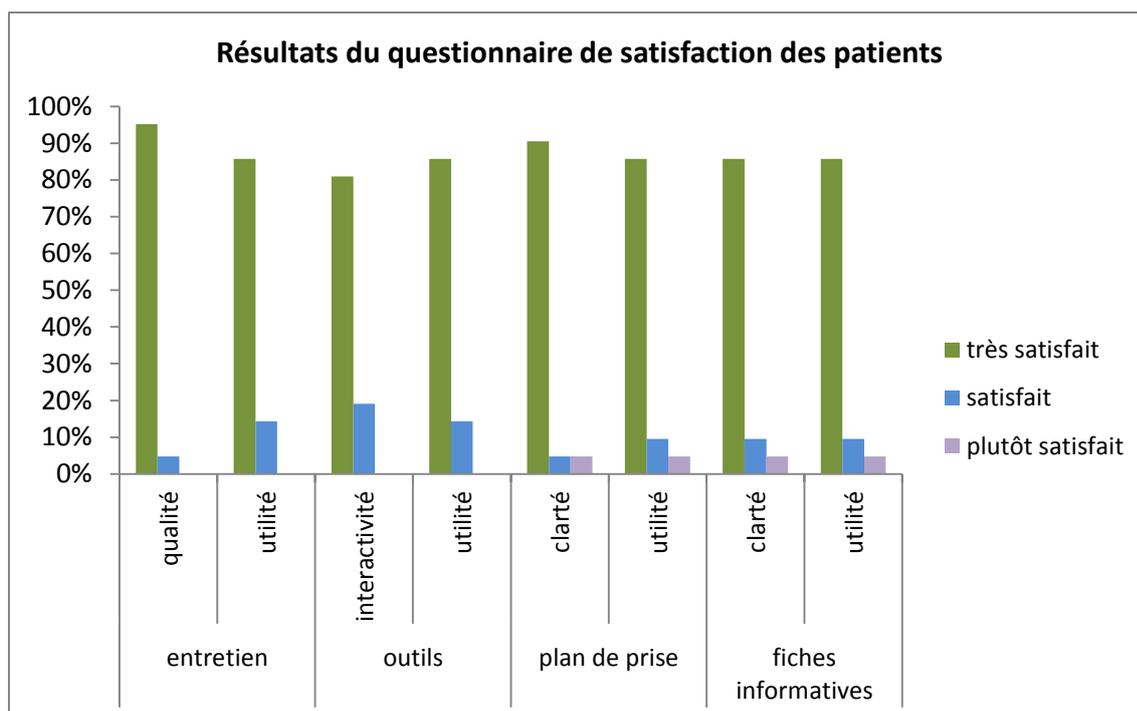
Tous les patients qui ont conservé la fiche l'ont consulté au moins une fois à la suite du premier entretien, ils l'ont également montrée à leurs proches. Deux patients ont eu besoin de s'y référer une nouvelle fois, suite à des vomissements juste après la prise des immunosuppresseurs pour l'un, et suite à un retard de prise pour le second, afin de chercher la conduite à tenir. Deux patients qui avaient obtenu un score inférieur ou égal à 8 n'ont pas conservé la fiche, leurs connaissances se sont toutefois améliorées suite au premier entretien.

### **III.3.3. Satisfaction des patients**

A l'issue de l'entretien, la satisfaction des patients est recueillie grâce à un questionnaire. D'après les résultats obtenus, 95% des patients jugent que les informations données lors de l'atelier peuvent tout à fait servir aux greffés dans leur vie quotidienne. Ils auraient tous souhaité disposer des fiches informatives sur les immunosuppresseurs dans les suites immédiates de la greffe, et 81% des patients ont conservé ces fiches à l'issue de l'entretien (4 patients ne les ont pas conservées).

Les patients sont tous satisfaits ou très satisfaits de la qualité de l'entretien réalisé avec le pharmacien et apprécient l'utilité des informations fournies (Figure 12). Les outils élaborés sont jugés interactifs et utiles (tous les patients sont satisfaits ou très satisfaits). En ce qui concerne le plan de prise, 85,7% des patients le trouvent très utile pour les nouveaux patients greffés. Cependant, deux patients habitués à la gestion d'un traitement complexe ne le jugent pas forcément nécessaire pour tous les patients et réserveraient plutôt son utilisation pour des patients novices dans la gestion d'un traitement médicamenteux. Il est également jugé trop petit par une patiente ayant de très nombreux traitements associés.

Pour les fiches informatives, 95,2% des patients interrogés se disent satisfaits ou très satisfaits de la clarté de leur présentation et de leur utilité. Deux patients ont souligné l'utilité des fiches informatives pour les aidants, qui ont souvent un rôle majeur dans l'accompagnement à la gestion du traitement après la greffe. Un patient explique qu'il est « *difficile de tout retenir seul après la greffe* », le soutien des proches peut alors se révéler très important, par exemple en rappelant au patient de prendre son traitement ou en l'aidant à réaliser son pilulier.



**Figure 12 :** Evaluation de la satisfaction des patients

### III.3.4. Suggestions des patients pour l'amélioration des outils

A l'issue du questionnaire de satisfaction rempli par les patients, plusieurs axes d'amélioration des outils se sont dégagés :

#### ***Cartes photos médicaments***

Afin que les patients visualisent mieux les tailles des comprimés ou gélules, des repères de taille pourraient être ajoutés sur les photos (comprimés photographiés à côté d'une règle graduée par exemple). Il a également été souligné l'importance de disposer sur les cartes à la fois les photos des boîtes, des blisters et des comprimés, afin que le patient puisse identifier le médicament lui-même mais aussi son conditionnement.

#### ***Cartes de Barrows***

Plusieurs situations ont été proposées par les patients :

- **Prise d'alcool et médicaments** : pour les patients jeunes qui sortent souvent avec leurs amis, la question de la compatibilité entre une consommation importante d'alcool et la prise des médicaments peut se poser. Il est recommandé, pour la population générale comme pour les patients greffés, d'avoir une consommation d'alcool modérée, toutefois ces patients doivent savoir qu'il ne faut jamais sauter de prise, même en cas de prise concomitante d'alcool.

- **Consommation d'AINS** : les AINS sont des médicaments facilement disponibles en pharmacie d'officine, que les patients ont pu utiliser avant la greffe, à visée antalgique ou antipyrétique par exemple. Cependant, en raison de leur toxicité rénale, ils sont fortement déconseillés après la transplantation. Il paraît important de vérifier que cette notion est bien acquise par les patients avant leur retour à domicile afin d'éviter tout effet indésirable iatrogène.
- **Projet de grossesse** : la carte situation « grossesse » était initialement plutôt destinée aux patientes en âge de procréer, cependant certains immunosuppresseurs comme l'acide mycophénolique sont susceptibles de passer dans le liquide séminal. La sensibilisation des hommes sexuellement actifs au risque tératogène de certains immunosuppresseurs est donc très importante afin de prévenir le risque de malformations chez l'enfant à naître.

Les situations suivantes ont donc été élaborées :

**Tableau XXII** : Nouvelles situations problèmes (cartes de Barrows)

<b>Ce soir, c'est l'anniversaire d'un de mes amis, on a prévu de bien arroser la soirée !</b>		<b>Message clé</b>
<i>Réaction</i>	<i>Conséquence</i>	
Je ne prends pas mes anti-rejets ce soir, j'ai peur qu'ils ne fassent pas bon ménage avec l'alcool	Mes nouveaux poumons ne sont pas protégés pendant 12 heures, il y a donc un risque de rejet	<i>Il n'y a pas d'interactions entre les anti-rejets et l'alcool, je dois prendre mon traitement même en cas de consommation importante d'alcool</i>
Je prends mes anti-rejets comme d'habitude, ils ne sont pas perturbés par l'alcool	Mes nouveaux poumons sont protégés du risque de rejet	
J'avance de quelques heures ma prise d'anti-rejets pour ne pas avoir à les prendre en même temps que l'alcool	Il y a moins de 12 heures d'intervalle entre la prise du matin et celle du soir, je risque de ressentir des effets indésirables liés à mes anti-rejets, qui sont surdosés	<i>Je dois prendre mes anti-rejets à horaires réguliers, même en cas de consommation d'alcool, sous peine de déséquilibrer mon traitement</i>

<b>Avant la greffe, j'avais souvent des douleurs aux articulations.</b>		
Je prends les mêmes médicaments anti-inflammatoires, qui me soulageaient bien avant la greffe : du kétoprofène (BIPROFENID®)	Lors de ma prochaine consultation, le médecin remarque lors de la prise de sang que mon taux de créatinine (qui permet de voir si mes reins marchent bien) est modifié	<i>Certains médicaments que j'avais l'habitude de prendre avant la greffe sont désormais à éviter, comme les anti-inflammatoires qui abîment les reins</i>
Je demande conseil au médecin lors d'une consultation pour savoir si je peux continuer à prendre des anti-inflammatoires	Le médecin m'informe que les anti-inflammatoires sont à éviter, car ils risquent d'abîmer mes reins	
Je prends du paracétamol (DOLIPRANE®) lorsque j'ai des douleurs, si cela ne fonctionne pas j'irai consulter mon médecin pour qu'il me prescrive un autre médicament	Le paracétamol ne risque pas d'abîmer mes reins, ni de déséquilibrer mes anti-rejets	
<b>J'ai envie de fonder une famille avec mon compagnon/ma compagne.</b>		
J'en parle rapidement à mon médecin du centre de transplantation lors d'une consultation de suivi	Mon médecin adapte mon traitement anti-rejet pour que le bébé se développe bien	<i>Je ne dois pas hésiter à discuter avec mon médecin de mes projets de vie, comme l'envie de fonder une famille. Il adaptera au mieux mon traitement immunosuppresseur pour qu'il ne soit pas nocif pour mon bébé.</i>
Femme : Je décide d'arrêter ma contraception sans en parler à mon médecin	C'est une grossesse très risquée, mon bébé risque d'avoir des malformations à cause des anti-rejets	<i>Le CELLCEPT® peut entraîner des malformations chez mon bébé, ce serait risqué de continuer à en prendre pendant ma grossesse. Tant que je prends ce médicament et jusqu'à 6 semaines après l'arrêt, je dois utiliser une</i>

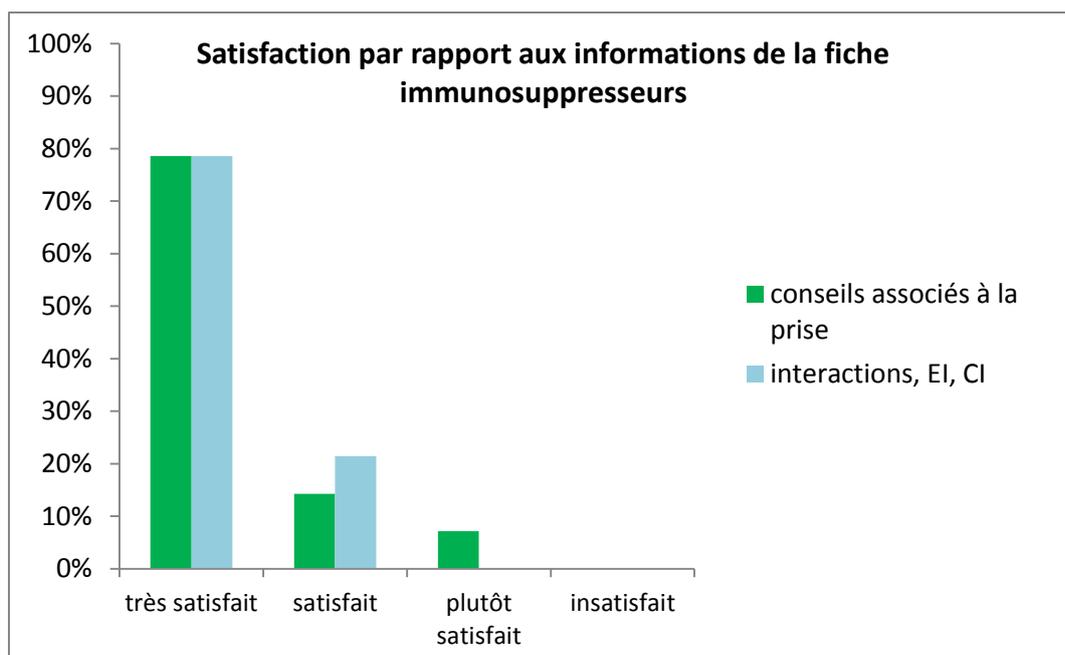
		<i>contraception efficace.</i>
Homme : Ma compagne décide d'arrêter sa contraception. Je n'en parle pas à mon médecin, cela concerne ma famille et pas ma greffe !	C'est une grossesse très risquée, mon bébé risque d'avoir des malformations à cause des anti-rejets que je prends	<i>Le CELLCEPT® peut passer dans le sperme, et entraîner des malformations chez mon bébé. Tant que je prends ce médicament et jusqu'à 90 jours après l'arrêt, ma partenaire doit utiliser une contraception efficace.</i>
Je décide d'arrêter mes anti-rejets car ils peuvent être toxiques pour mon bébé	Mes nouveaux poumons ne sont pas protégés du risque de rejet	

### **III.3.5. Satisfaction des professionnels de santé**

#### ***III.3.5.1 Satisfaction des pharmaciens d'officine***

Quatorze pharmacies d'officine (67%) ont renvoyé le questionnaire de satisfaction. Le principe du lien ville/hôpital était connu de 71,4% d'entre elles.

Les pharmaciens sont globalement satisfaits des informations renseignées sur la fiche : 92,9% d'entre eux sont satisfaits ou très satisfaits des conseils associés à la prise, et tous sont satisfaits ou très satisfaits des informations sur les interactions, effets indésirables (EI) et contre-indications (CI) (Figure 13).



**Figure 13 :** Satisfaction des pharmaciens d'officine vis-à-vis des fiches sur les immunosuppresseurs

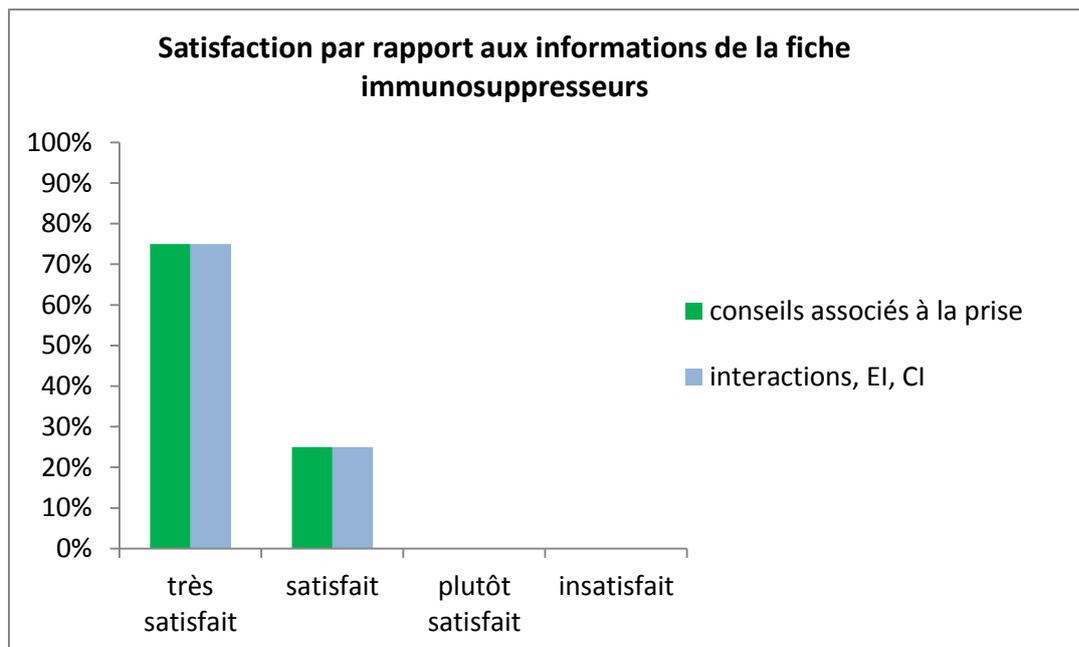
Les informations fournies ont été jugées utiles pour répondre aux questions des patients lors d'une dispensation par 85,7% des pharmaciens. Deux pharmaciens auraient souhaité être également informés de l'indication de la transplantation et des pathologies associées, car la simple lecture de l'ordonnance ne permet pas toujours de les identifier. Pour assurer la continuité du traitement du patient, l'importance de la communication avec la pharmacie d'officine, qui doit commander à l'avance les immunosuppresseurs, a été soulignée par deux pharmaciens.

Tous auraient souhaité disposer de cette fiche à la sortie d'hospitalisation du patient greffé, afin de préparer la première dispensation. La fiche a ensuite été diffusée à l'ensemble de l'équipe officinale (21,4%) ou bien archivée et diffusée à l'équipe (78,6%).

### **III.3.5.2 Satisfaction des médecins traitants**

Le questionnaire de satisfaction a été retourné par 4 médecins traitants (19%). Aucun ne connaissait le principe du lien ville/hôpital.

Tous sont satisfaits ou très satisfaits des conseils associés à la prise, et des informations sur les interactions, effets indésirables et contre-indications (Figure 14).



**Figure 14 :** Satisfaction des médecins traitants vis-à-vis des fiches sur les immunosuppresseurs

Pour la moitié des médecins traitants interrogés, ces informations sont tout à fait utiles pour répondre aux questions de leur patient durant une consultation, et elles sont en partie utiles pour la seconde moitié, en complément des informations fournies par les comptes rendus d'hospitalisation notamment.

Tous auraient souhaité disposer de ces fiches à la sortie du patient greffé.

## Discussion

---

### ***Construction et évaluation des outils***

Les ateliers et outils éducatifs du programme d'ETP « Mieux vivre ma vie de greffé pulmonaire » ont été construits à partir des besoins des patients greffés, à la fois grâce aux études précédemment publiées [66,67], et à l'analyse des besoins réalisée au CHU de Bordeaux en amont de l'élaboration du programme. Ils sont totalement intégrés au parcours du patient greffé et prennent en compte l'évolution de ses besoins, du post-greffe immédiat jusqu'à 6 mois après la transplantation.

Par la suite, afin de vérifier la pertinence et l'utilité de ces outils, ils ont été évalués par un échantillon de patients greffés depuis plus d'un an et leurs professionnels de santé référents. D'une part, grâce à leur expérience de la maladie, ces patients peuvent identifier des situations problématiques dans la vie quotidienne des patients greffés, qui n'auraient pas été abordées au cours de l'entretien pharmaceutique. Ils peuvent ainsi suggérer des améliorations pour les outils créés. D'autre part, le contact avec des professionnels de santé ayant au sein de leur patientèle des greffés pulmonaires permet de prendre en compte leurs besoins, et de vérifier que la démarche mise en œuvre répond à leurs attentes pour optimiser la prise en charge des patients greffés.

#### *- Evaluation par les patients :*

L'échantillon de patients sélectionné est assez représentatif de la population greffée pulmonaire au CHU de Bordeaux, avec une nette prédominance de la BPCO. La proportion de patients atteints de mucoviscidose est toutefois plus faible (elle représente 28% des indications à la greffe au CHU de Bordeaux, et seulement 14% de l'échantillon).

La satisfaction des patients vis-à-vis des outils éducatifs élaborés (cartes photos médicaments, cartes de Barrows, plan de prise) ainsi que des fiches informatives sur les immunosuppresseurs est élevée. Les propositions de modifications suggérées par les patients greffés depuis plusieurs années ont été prises en compte : ajout des nouvelles situations problèmes aux cartes de Barrows, agrandissement du plan de prise, et ajout de repères de taille sur les cartes photos médicaments. L'évaluation de la satisfaction des nouveaux greffés permettra par la suite l'adaptation et l'amélioration continue des outils, afin de répondre au mieux aux besoins des patients.

Tous les patients qui avaient conservé la fiche informative sur les immunosuppresseurs l'ont consultée au moins une fois. Seuls deux patients ont ressenti le besoin de s'y référer une

seconde fois : dans le cadre de vomissements juste après la prise des immunosuppresseurs pour le premier, et suite à un retard de prise pour le second. On peut supposer que l'intervalle entre les deux consultations ayant été assez court (entre six semaines et deux mois), ils n'ont pas été confrontés à des situations à risque nécessitant l'emploi de la fiche. Toutefois, les patients ont conservé la fiche comme aide-mémoire, et savent qu'ils peuvent s'y référer en cas de doute sur la conduite à tenir. L'utilité de cette fiche est donc démontrée.

- *Evaluation par les professionnels de santé :*

Plus des deux tiers des pharmaciens d'officine contactés ont répondu au questionnaire de satisfaction sur les fiches informatives centrées sur les immunosuppresseurs. Les conseils associés à la prise et les informations sur les différentes associations immunosuppressives sont jugés utiles par les pharmaciens afin de répondre aux questions des patients lors d'une dispensation et de les conseiller au mieux. L'ajout d'une fiche de liaison récapitulant les indications des différents traitements associés aux immunosuppresseurs et rappelant la pathologie initiale qui a mené le patient à la greffe permettrait de répondre aux besoins supplémentaires d'informations relevés par deux pharmaciens.

Concernant les médecins traitants, le taux de réponses au questionnaire de satisfaction est beaucoup plus faible. Ce faible taux de réponses pourrait être lié à une moindre disponibilité des médecins ainsi qu'à une plus grande difficulté à les contacter directement afin de les sensibiliser à l'étude réalisée. Toutefois, les réponses recueillies montrent l'intérêt des prescripteurs pour cette démarche, qui sont globalement satisfaits des informations fournies et pensent que ces fiches pourront leur apporter une aide lors des consultations. Une réflexion pourra être menée pour améliorer le lien avec les médecins traitants et faciliter la consultation de la fiche informative sur les immunosuppresseurs, par exemple en la joignant au courrier de sortie de leur patient.

### ***Connaissances des patients et efficacité de l'entretien pharmaceutique***

L'utilisation des différents outils éducatifs créés a permis de faire un état des lieux des connaissances des patients transplantés de longue date.

Les patients identifient facilement leur traitement immunosuppresseur, surtout les anticalcineurines, cependant le rôle des corticoïdes est le plus souvent mal connu. Ces résultats correspondent à ceux mis en évidence au CHU de Bordeaux lors de l'évaluation des besoins des patients, qui ne citaient pas les corticoïdes en tant qu'immunosuppresseurs. Il aurait été intéressant d'évaluer l'observance des patients, afin de déterminer si la

méconnaissance de certains médicaments (et notamment les corticoïdes) a une influence sur leur observance.

Globalement, les patients greffés savent toutefois réagir de façon adaptée lorsqu'ils sont confrontés à une situation à risque, avec un score moyen de 8,3/10 pour les situations problèmes. Les situations les moins bien maîtrisées par les patients correspondent à la conduite à tenir en cas d'oubli ou de vomissements juste après la prise des immunosuppresseurs. Toutefois, en cas de doute sur la réaction à adopter, tous auraient eu recours au centre de transplantation afin d'obtenir des conseils. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus lors de l'évaluation des besoins de patients greffés pulmonaires atteints de mucoviscidose par David *et al.*, avec seulement 58% des patients capables de décrire la conduite à tenir en cas d'oubli ou de vomissements [67]. Le risque de malformations causées par les immunosuppresseurs en cas de grossesse doit également être souligné durant les entretiens, car 44% des patients ne connaissaient pas le risque tératogène lié à certains immunosuppresseurs dans l'analyse de David *et al.*, et un patient en âge de procréer dans notre étude.

La réalisation d'un entretien pharmaceutique a montré son efficacité en termes d'amélioration des connaissances des patients ( $p < 0,0083$ ), malgré la petite taille de l'échantillon.

Cette amélioration des connaissances permet de mettre en évidence un besoin de réactualisation des connaissances des patients. Certains patients anciens greffés pourraient ainsi être inclus dans le programme d'ETP et réaliser les ateliers collectifs de leur choix, ou bien bénéficier d'un entretien pharmaceutique individuel de renforcement des compétences au cours de leur suivi en hôpital de jour. L'observance des patients ayant tendance à diminuer avec le temps, il est important de soutenir leur motivation à la prise du traitement tout au long de leur parcours de soins.

### ***Intégration d'une conciliation de sortie à un programme d'ETP***

Plusieurs programmes d'ETP ont été développés en France à destination des patients greffés pulmonaires : au CHU de Nantes grâce au travail du GETTAM [67], à Grenoble [100], Strasbourg [101], Marseille, et à l'hôpital Foch (Suresnes). Les activités de conciliation médicamenteuse et lien ville/hôpital sont également en plein essor dans les établissements de santé suite à l'initiative High 5s, comme le montrent les nombreuses publications à ce sujet [83,86,88,90]. Toutefois, aucun des programmes d'ETP cités précédemment n'a encore intégré de conciliation médicamenteuse de sortie avec lien ville/hôpital à ses ateliers sur les médicaments. Il s'agit donc d'une démarche originale, qui permet de sécuriser le parcours du patient et d'éviter les erreurs médicamenteuses en

agissant à la fois sur les facteurs de risque d'erreurs liés au patient et aux professionnels de santé.

### ***Difficultés liées à la mise en place des entretiens pharmaceutiques***

L'éducation thérapeutique et la réalisation d'entretiens pharmaceutiques avec un lien ville/hôpital sont des activités particulièrement chronophages, leur mise en place et surtout leur pérennisation nécessitent des ressources humaines dédiées. Ces activités actuellement réalisées par un interne en pharmacie sous la responsabilité de deux pharmaciens peuvent ainsi être désorganisées en cas de manque d'effectif ou de réattribution des missions des internes en fonction des besoins de la Pharmacie à Usage Intérieur. La « seniorisation » d'activités de pharmacie clinique permet de s'affranchir de la variabilité des stages d'interne, mais nécessite de libérer du temps sur toutes les autres activités réalisées par les pharmaciens. Sans une volonté de la part de l'établissement de santé de favoriser ces activités de pharmacie clinique, leur mise en place est difficile.

### ***Perspectives***

Suite à la validation des outils, ils vont pouvoir être utilisés avec les patients nouvellement transplantés. Le lien avec les pharmaciens d'officine et les médecins traitants doit être poursuivi. Cependant, une réflexion pourra être menée sur le mode de transmission des informations. Peu de pharmaciens ou de médecins utilisent une messagerie sécurisée pour la transmission d'informations médicales sur les patients, du fait de la complexité de sa mise en place. La communication par fax ou par messagerie non sécurisée pose quant à elle le problème de la confidentialité des données. Ces solutions sont souvent utilisées pour des raisons pratiques, toutefois lors de la transmission à la pharmacie d'officine des ordonnances de sortie des patients par exemple, celles-ci sont anonymisées afin de respecter le secret médical. Les documents de conciliation peuvent également être remis directement au patient, mais le professionnel de santé n'aura pas l'occasion d'en prendre connaissance avant la consultation ou la dispensation s'ils sont remis par le patient au cours de celles-ci.

Afin de faciliter l'accès des patients et des professionnels de santé aux informations sur les immunosuppresseurs, des ressources pourraient être mises en ligne sur une plateforme numérique. Les fiches sur les immunosuppresseurs élaborées, mais aussi des supports vidéo pourraient ainsi être consultés. L'utilisation des nouvelles technologies s'est démocratisée dans la population générale, et l'outil internet est souvent mis à profit par les patients pour trouver des renseignements sur les médicaments. Les patients doivent toutefois rester vigilants concernant la fiabilité des sources qu'ils utilisent, la création d'une

plateforme numérique avec des informations validées par des professionnels de santé permettrait donc de réduire le risque de consultation d'informations inexacts par les patients.

Enfin, les fiches élaborées en transplantation pulmonaire pourront, dans une perspective de transversalisation des activités pharmaceutiques, être transposées à la greffe d'autres organes au sein du CHU de Bordeaux (rein, foie, cœur). Ce processus a été initié en transplantation rénale, où des fiches destinées aux patients et aux professionnels de santé sont en cours de validation. Un travail d'harmonisation des recommandations devra être réalisé dans la mesure du possible, en fonction des spécificités de chaque organe transplanté, afin d'utiliser des outils similaires. Des entretiens pharmaceutiques accompagnés d'un lien ville/hôpital pourront ainsi être développés dans d'autres services de transplantation pour sécuriser le retour à domicile des patients nouvellement greffés.

## Conclusion

---

La transplantation pulmonaire représente pour les patients qui en ont bénéficié une véritable renaissance, après les complications liées à leur pathologie initiale qui avaient totalement altéré leur qualité de vie et parfois mis leur pronostic vital en jeu. Toutefois, il est nécessaire de les accompagner dans cette nouvelle vie de greffé, à la fois dans les suites immédiates de la transplantation pour les aider à s'adapter à cette situation nouvelle et acquérir des compétences de sécurité, mais aussi plus à distance pour soutenir leur motivation à se traiter et développer leurs compétences d'adaptation. La mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique apporte un suivi adapté à chaque patient, afin de répondre au mieux à ses besoins, développer son autonomie et lui donner tous les outils pour lui permettre de mieux vivre avec la greffe. Les premiers ateliers centrés sur les médicaments ont pour objectifs d'améliorer les connaissances du patient sur ses traitements, de l'aider à intégrer ce traitement à sa vie quotidienne, mais aussi d'identifier les situations à risque afin de réagir de façon adaptée. Par la suite, la réalisation d'un atelier collectif à distance de la greffe permet aux patients d'exprimer les difficultés rencontrées suite au retour à domicile, et d'identifier des stratégies d'adaptation grâce au partage d'expériences entre les patients.

Au-delà de l'éducation du patient à ses traitements et d'une prise en charge optimale à l'hôpital, la sécurisation du parcours du patient passe aussi par la communication avec les professionnels de santé exerçant en ville, médecins traitants et pharmaciens d'officine notamment, qui sont des ressources de proximité pour le patient. La création d'un lien ville/hôpital permet à la fois d'assurer la continuité du traitement pour le patient, d'éviter d'éventuelles erreurs liées aux médicaments chez ces patients à fort risque iatrogène, et d'harmoniser les discours des différents professionnels de santé, indispensable à la relation de confiance entre le professionnel et le patient. Suite à la validation des outils élaborés (fiches informatives destinées aux patients et aux professionnels de santé) par des patients greffés et leurs professionnels de santé référents, ils pourront être utilisés dans le cadre du lien ville/hôpital mis en place. Un contact téléphonique sera réalisé avec les pharmaciens d'officine et médecins traitants avant la sortie d'hospitalisation de leur patient, et des fiches informatives sur les associations immunosuppressives seront transmises, accompagnées d'une fiche de liaison rappelant les indications des nouveaux traitements mis en place.

Ce travail et le stage réalisé en transplantation pulmonaire et rénale m'ont permis d'appréhender les différentes facettes des activités de pharmacie clinique : validation

pharmaceutique, entretiens pharmaceutiques, conciliation médicamenteuse, lien ville/hôpital et éducation thérapeutique. L'intégration du pharmacien à une équipe de soins et à la prise en charge des patients lui permet d'apporter ses connaissances sur le médicament à l'équipe, et se révèle enrichissant pour le pharmacien à la fois sur le plan professionnel et humain.

Les différentes actions d'éducation thérapeutique, d'entretien pharmaceutique et de lien ville/hôpital mises en place méritent d'être poursuivies et élargies, dans une perspective de transversalisation vers les transplantations d'autres organes réalisées au CHU de Bordeaux (rein, foie et cœur notamment).

## Références bibliographiques

---

1. Quétant S, Rochat T, Pison C. Résultats de la transplantation pulmonaire. *Rev Mal Respir.* 2010 Oct;27(8):921–38.
2. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2014 [Internet]. [cité 23 aout 2016]. Disponible sur: <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2014/donnees/organes/04-coeur-poumon/synthese.htm>
3. Stern M, Souilamas R, Tixier D, Mal H. Transplantation pulmonaire: la satisfaction des besoins en France. *Rev Mal Respir.* 2008;25(8):953–965.
4. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb SB, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report—2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant.* 2015 Oct 1;34(10):1264–77.
5. Yusen RD. Technology and outcomes assessment in lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6(1):128–136.
6. Studer SM, Levy RD, McNeil K, Orens JB. Lung transplant outcomes: a review of survival, graft function, physiology, health-related quality of life and cost-effectiveness. *Eur Respir J.* 2004 Oct 1;24(4):674–85.
7. Maury G, Langer D, Verleden G, Dupont L, Gosselink R, Decramer M, et al. Skeletal muscle force and functional exercise tolerance before and after lung transplantation: a cohort study. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2008 Jun;8(6):1275–81.
8. Rodrigue JR, Baz MA, Kanasky WF, MacNaughton KL. Does lung transplantation improve health-related quality of life? The University of Florida experience. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(6):755–763.
9. Singer JP, Singer LG. Quality of life in lung transplantation. In: *Seminars in respiratory and critical care medicine* [Internet]. NIH Public Access; 2013 [cité 11 avril 2016]. p. 421. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4238962/>
10. Smeritschnig B, Jaksch P, Kocher A, Seebacher G, Aigner C, Mazhar S, et al. Quality of life after lung transplantation: a cross-sectional study. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2005 Apr;24(4):474–80.
11. Rapport registre français de la mucoviscidose 2014 [Internet]. [cité 25 aout 2016]. Disponible sur: [http://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/rapport\\_registre\\_2014.pdf](http://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/rapport_registre_2014.pdf)
12. Hubert D, Le Bourgeois M. Atteinte respiratoire de la mucoviscidose de l'enfance à l'âge adulte. *Arch Pédiatrie.* 2012 May;19, Supplement 1:S17–9.
13. Haute Autorité de Santé - Guide parcours de soins bronchopneumopathie chronique obstructive [Internet]. [cité 6 aout 2016]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1242507/fr/guide-parcours-de-soins-bronchopneumopathie-chronique-obstructive](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1242507/fr/guide-parcours-de-soins-bronchopneumopathie-chronique-obstructive)

14. Burgel P-R. Pathogénie de la bronchopneumopathie chronique obstructive. *Presse Médicale*. 2009 Mar;38(3):406–12.
15. Aubier M, Marthan R, Berger P, Chambellan A, Chanez P, Aguilaniu B, et al. BPCO et inflammation: mise au point d'un groupe d'experts. Les mécanismes de l'inflammation et du remodelage. *Rev Mal Respir*. 2010 Dec;27(10):1254–66.
16. Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française sur la prise en charge de la BPCO : Définitions, classification, facteurs pronostiques. *Rev Mal Respir*. 2010 juin;27, Supplement 1:S11–8.
17. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Edwards EB, Novick RJ. Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. *The Lancet*. 1998 Jan;351(9095):24–7.
18. Thabut G, Fournier M. Comment évaluer le bénéfice de la transplantation pulmonaire sur la survie des patients ? *Rev Mal Respir*. 2009 Feb;26(2):139–45.
19. Cottin V, Crestani B, Valeyre D, Wallaert B, Cadranel J, Dalphin JC, et al. Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique. Élaborées par le centre national de référence et les centres de compétence pour les maladies pulmonaires rares sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française. *Rev Mal Respir*. 2013 Dec;30(10):879–902.
20. Picard A, Chabrol J, Naccache J-M. Les maladies interstitielles pulmonaires. *Rev Mal Respir Actual*. 2011 Feb;3(1):17–24.
21. Thabut G, Mal H, Castier Y, Groussard O, Brugière O, Marrash-Chahla R, et al. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003 Aug;126(2):469–75.
22. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 May 1;173(9):1023–30.
23. Seferian A, Simonneau G. Hypertension pulmonaire : définition, diagnostic et nouvelle classification. *Presse Médicale*. 2014 Sep;43(9):935–44.
24. Prévot G, Sitbon O. Facteurs pronostiques dans l'HTAP idiopathique. *Rev Mal Respir Actual*. 2011 Mar;3, Supplement 2:S42–8.
25. Sitbon O, Savale L, Jaïs X, Montani D, Humbert M, Simonneau G. Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. *Presse Médicale*. 2014 Sep;43(9):981–93.
26. Thabut G, Mornex J-F, Cuvelier A, Padrazzi B, Pison C, Neukirch F, et al. Caractéristiques des patients inclus dans la cohorte française de patients emphysémateux déficitaires en alpha-1 antitrypsine. *Rev Mal Respir*. 2008 Nov;25(9):1115–22.
27. Cuvelier, A. Le déficit en alpha-1 antitrypsine. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2007;24:7-17.
28. Mal H, Thabut G, Evrard P. Quand le pneumologue doit-il envisager la transplantation pulmonaire pour un de ses patients ? *Rev Mal Respir*. 2009 Feb;26(2):183–90.

29. Philippe B, Dromer C, Mornex J-F, Velly J-F, Stern M. Quand le pneumologue doit-il envisager la greffe pulmonaire pour un de ses patients ? : Critères d'inscription en liste d'attente : mucoviscidose, HTAP et maladies systémiques (sarcoïdose, histiocytose langerhansienne, lymphangioleiomyomatose et connectivites). *Rev Mal Respir.* 2009 Apr;26(4):423–35.
30. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2015 Jan 1;34(1):1–15.
31. Reynaud-Gaubert M, Boniface S, Métivier A-C, Kessler R. Quand le pneumologue doit-il envisager la greffe pulmonaire pour un de ses patients adulte ? Indications, critères de sélection, préparation à la greffe. *Rev Mal Respir.* 2008 Dec;25(10):1251–9.
32. Dumonceaux M, Knoop C, Rondelet B, Estenne M. Complications de la transplantation pulmonaire: complications péri-opératoires, rejet aigu et chronique. *Rev Mal Respir.* 2009 Jun;26(6):639–53.
33. Knoop C, Dumonceaux M, Rondelet B, Estenne M. Complications de la transplantation pulmonaire: complications médicales. *Rev Mal Respir.* 2010;27(4):365–382.
34. Green M. Introduction: Infections in Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant.* 2013 Mar 1;13(s4):3–8.
35. Martinu T, Chen D-F, Palmer SM. Acute Rejection and Humoral Sensitization in Lung Transplant Recipients. *Proc Am Thorac Soc.* 2009 Jan 15;6(1):54–65.
36. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, Berry GJ, Boehler A, Burke MM, et al. Revision of the 1996 Working Formulation for the Standardization of Nomenclature in the Diagnosis of Lung Rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2007 Dec;26(12):1229–42.
37. Levine DJ, Glanville AR, Aboyou C, Belperio J, Benden C, Berry GJ, et al. Antibody-mediated rejection of the lung: A consensus report of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2016 Apr 1;35(4):397–406.
38. Usturoi D, Didier M, Arveiller C, Temagoult L, Beaumont L, Picard C, et al. Intérêt de l'autosurveillance par spirométrie portable au domicile : analyse de 185 transplantés pulmonaires. *Rev Mal Respir.* 2014 Jan;31, Supplement 1:A66.
39. Thervet É, Zuber J, Sberro R, Canaud G, Anglicheau D, Snanoudj R, et al. Traitements immunosuppresseurs : mécanismes d'action et utilisation clinique. *Néphrologie Thérapeutique.* 2011 Dec;7(7):566–81.
40. Garrity ER, Villanueva J, Bhorade SM, Husain AN, Vigneswaran WT. Low rate of acute lung allograft rejection after the use of daclizumab, an interleukin 2 receptor antibody. *Transplantation.* 2001 Mar 27;71(6):773–7.
41. Palmer SM, Miralles AP, Lawrence CM, Gaynor JW, Davis RD, Tapson VF. Rabbit antithymocyte globulin decreases acute rejection after lung transplantation: results of a randomized, prospective study. *Chest.* 1999 Jul;116(1):127–33.

42. Wain JC, Wright CD, Ryan DP, Zorb SL, Mathisen DJ, Ginns LC. Induction immunosuppression for lung transplantation with OKT3. *Ann Thorac Surg.* 1999 Jan;67(1):187–93.
43. Knoop C, Haverich A, Fischer S. Immunosuppressive therapy after human lung transplantation. *Eur Respir J.* 2004 Jan 1;23(1):159–71.
44. Shyu S, Dew MA, Pilewski JM, DeVito Dabbs AJ, Zaltonis DB, Studer SM, et al. Five-year outcomes with alemtuzumab induction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2011 Jul;30(7):743–54.
45. Jaksch P, Ankersmit J, Scheed A, Kocher A, Muraközy G, Klepetko W, et al. Alemtuzumab in lung transplantation: an open-label, randomized, prospective single center study. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2014 Aug;14(8):1839–45.
46. Thesaurus des interactions médicamenteuses - Thesaurus complet.pdf [Internet]. [cité 25 aout 2016]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/5ade5c5d3239d4292c160c45342e0b24.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5ade5c5d3239d4292c160c45342e0b24.pdf)
47. Akhlaghi F, Gonzalez L, Trull AK. Association between cyclosporine concentrations at 2 hours post-dose and clinical outcomes in de novo lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2005 Dec;24(12):2120–8.
48. Knight SR, Russell NK, Barcena L, Morris PJ. Mycophenolate Mofetil Decreases Acute Rejection and may Improve Graft Survival in Renal Transplant Recipients When Compared with Azathioprine: A Systematic Review: Transplantation. 2009 Mar;87(6):785–94.
49. Mycophénolate mofétil (CellCept® et génériques) et mycophénolate sodique (Myfortic®) : risque important de tératogénéicité - Diffusion d'un matériel éducationnel et modification des conditions de prescription et délivrance - Lettre aux professionnels de sa - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 25 juin 2016]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Mycophenolate-mofetil-CellCept-R-et-generiques-et-mycophenolate-sodique-Myfortic-R-risque-important-de-teratogenicite-Diffusion-d-un-materiel-educationnel-et-modification-des-conditions-de-prescription-et-delivrance-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
50. Hulin A. Mécanismes moléculaires de l'activité des immunosuppresseurs actuels en transplantation : rôles du pharmacien. *Ann Pharm Fr.* 2008 Mar;66(2):102–14.
51. Azzola A, Havryk A, Chhajed P, Hostettler K, Black J, Johnson P, et al. Everolimus and mycophenolate mofetil are potent inhibitors of fibroblast proliferation after lung transplantation. *Transplantation.* 2004 Jan 27;77(2):275–80.
52. Parada MT, Alba A, Sepúlveda C, Melo J. Long-term use of everolimus in lung transplant patients. *Transplant Proc.* 2011 Aug;43(6):2313–5.
53. Gullestad L, Iversen M, Mortensen S-A, Eiskjaer H, Riise GC, Mared L, et al. Everolimus with reduced calcineurin inhibitor in thoracic transplant recipients with renal dysfunction: a multicenter, randomized trial. *Transplantation.* 2010 Apr 15;89(7):864–72.

54. Thaunat O, Morelon E. Cancers et immunosuppression : effet pro- et antitumoral des traitements immunosuppresseurs. *Néphrologie Thérapeutique*. 2005 Mar;1(1):23–30.
55. Lamouroux A, Magnan A, Vervloet D. Compliance, observance ou adhésion thérapeutique : de quoi parlons-nous ? *Rev Mal Respir*. 2005 Feb;22(1):31–4.
56. Baudrant-Boga M. Penser autrement le comportement d'adhésion du patient au traitement médicamenteux: modélisation d'une intervention éducative ciblant le patient et ses médicaments dans le but de développer des compétences mobilisables au quotidien [Thèse de doctorat]. [Grenoble, France]: Université Joseph Fourier; 2009.
57. Chisholm MA, Lance CE, Williamson GM, Mulloy LL. Development and validation of the immunosuppressant therapy adherence instrument (ITAS). *Patient Educ Couns*. 2005 Oct;59(1):13–20.
58. Schmid-Mohler G, Thut MP, Wüthrich RP, Denhaerynck K, De Geest S. Non-adherence to immunosuppressive medication in renal transplant recipients within the scope of the Integrative Model of Behavioral Prediction: a cross-sectional study. *Clin Transplant*. 2010 Apr;24(2):213–22.
59. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care*. 2004 Mar;42(3):200–9.
60. Butler JA, Roderick P, Mullee M, Mason JC, Peveler RC. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation*. 2004 Mar 15;77(5):769–76.
61. Bosma OH, Vermeulen KM, Verschuuren EA, Erasmus ME, van der Bij W. Adherence to immunosuppression in adult lung transplant recipients: prevalence and risk factors. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2011 Nov;30(11):1275–80.
62. Dew MA, Dimartini AF, De Vito Dabbs A, Zomak R, De Geest S, Dobbels F, et al. Adherence to the medical regimen during the first two years after lung transplantation. *Transplantation*. 2008 Jan 27;85(2):193–202.
63. Baudrant-Boga M, Lehmann A, Allenet B. Penser autrement l'observance médicamenteuse: d'une posture injonctive à une alliance thérapeutique entre le patient et le soignant – Concepts et déterminants. *Ann Pharm Fr*. 2012 Jan;70(1):15–25.
64. Kugler C, Fischer S, Gottlieb J, Tegtbur U, Welte T, Goerler H, et al. Symptom experience after lung transplantation: impact on quality of life and adherence. *Clin Transplant*. 2007 Oct;21(5):590–6.
65. Cherubini P, Rumiati R, Bigoni M, Tursi V, Livi U. Long-term decrease in subjective perceived efficacy of immunosuppressive treatment after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2003 Dec;22(12):1376–80.
66. Roussely Martin B, Grelet J. Participation d'un pharmacien à la mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique régional destiné aux patients transplantés rénaux en Aquitaine. [Mémoire de DES]. [France] : Université de Limoges. Faculté de Médecine et de Pharmacie; 2013.
67. David V, Feldman D, Danner-Boucher I, Rhun AL, Guyomarch B, Ravilly S, et al. Identifying the educational needs of lung transplant recipients with cystic fibrosis. *Prog Transplant Aliso Viejo Calif*. 2015 Mar;25(1):18–25.

68. Miller LV, Goldstein J. More efficient care of diabetic patients in a county-hospital setting. *N Engl J Med.* 1972 Jun 29;286(26):1388–91.
69. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. 2009-879 juillet, 2009.
70. Arrêté du 14 janvier 2015 relatif au cahier des charges des programmes d'éducation thérapeutique du patient et à la composition du dossier de demande de leur autorisation et de leur renouvellement et modifiant l'arrêté du 2 août 2010 modifié relatif aux compétences requises pour dispenser ou coordonner l'éducation thérapeutique du patient | Legifrance [Internet]. [cité 26 juin 2016]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2015/1/14/AFSP1501146A/jo>
71. Décret n° 2013-449 du 31 mai 2013 relatif aux compétences requises pour dispenser ou coordonner l'éducation thérapeutique du patient. 2013-449 mai, 2013.
72. Haute Autorité de Santé - Évaluation annuelle d'un programme d'éducation thérapeutique du patient (ETP) : une démarche d'auto-évaluation [Internet]. [cité 22 juillet 2016]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1234324/fr/evaluation-annuelle-d-un-programme-d-education-therapeutique-du-patient-etp-une-demarche-d-auto-evaluation](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1234324/fr/evaluation-annuelle-d-un-programme-d-education-therapeutique-du-patient-etp-une-demarche-d-auto-evaluation)
73. d'Ivernois J-F, Gagnayre R, les membres du groupe de travail de l'IPCCEM. Compétences d'adaptation à la maladie du patient : une proposition. *Educ Thérapeutique Patient - Ther Patient Educ.* 2011 Dec;3(2):S201–5.
74. HAS (Haute Autorité de Santé). Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique dans le champ des maladies chroniques. Juin 2007. [en ligne]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp\\_-\\_guide\\_version\\_finale\\_2\\_pdf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_guide_version_finale_2_pdf.pdf).
75. Baudrant M, Roupret J, Trout H, Certain A, Tissot E, Allenet B. Réflexions sur la place du pharmacien dans l'éducation thérapeutique du patient. *J Pharm Clin.* 2008 Oct 1;27(4):201–4.
76. Allenet B. Pour que l'éducation thérapeutique du patient devienne pour le pharmacien une posture de travail. *Ann Pharm Fr.* 2012 Jan;70(1):53–7.
77. Choe HM, Mitrovich S, Dubay D, Hayward RA, Krein SL, Vijan S. Proactive case management of high-risk patients with type 2 diabetes mellitus by a clinical pharmacist: a randomized controlled trial. *Am J Manag Care.* 2005 Apr;11(4):253–60.
78. Nkansah NT, Brewer JM, Connors R, Shermock KM. Clinical outcomes of patients with diabetes mellitus receiving medication management by pharmacists in an urban private physician practice. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 2008 Jan 15;65(2):145–9.
79. Golay A, Lager G, Giordan A. Comment motiver le patient à changer. Maloine. Paris: Maloine; 2009.
80. Haute Autorité de Santé - L'initiative OMS High 5s [Internet]. [cité 5 juillet 2016]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r\\_1498429/fr/l-initiative-oms-high-5s](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1498429/fr/l-initiative-oms-high-5s)

81. Leguelinel-Blache G, Arnaud F, Bouvet S, Dubois F, Castelli C, Roux-Marson C, et al. Impact of admission medication reconciliation performed by clinical pharmacists on medication safety. *Eur J Intern Med.* 2014 Nov;25(9):808–14.
82. Mekonnen AB, McLachlan AJ, Brien JE. Effectiveness of pharmacist-led medication reconciliation programmes on clinical outcomes at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2016 Feb 1;6(2):e010003.
83. Doerper S, Morice S, Piney D, Dony A, Baum T, Perrin F, et al. La conciliation des traitements médicamenteux : logigramme d'une démarche efficace pour prévenir ou intercepter les erreurs médicamenteuses à l'admission du patient hospitalisé. *Pharm Hosp Clin.* 2013 Sep;48(3):153–60.
84. Quélenec B, Beretz L, Paya D, Blicklé JF, Gourieux B, Andrès E, et al. Potential clinical impact of medication discrepancies at hospital admission. *Eur J Intern Med.* 2013 Sep;24(6):530–5.
85. Saint-Germain P, Ruelle M, Mary A, Sid Idris S, Hannat S, Pelloquin N, et al. Impact clinique des divergences de traitement constatées chez 200 patients conciliés dans un service de gériatrie aiguë. *Rev Médecine Interne [Internet].* [cité 23 juillet 2016]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866316000850>
86. Rapport d'expérimentation sur la mise en oeuvre de la conciliation des traitements médicamenteux par 9 ES [Internet]. [cité 23 juillet 2016]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/rapport\\_dexpermentation\\_sur\\_la\\_mise\\_en\\_oeuvre\\_conciliation\\_des\\_traitements\\_medicamenteux\\_par\\_9\\_es.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/rapport_dexpermentation_sur_la_mise_en_oeuvre_conciliation_des_traitements_medicamenteux_par_9_es.pdf)
87. Doerper S, Godet J, Alexandra JF, Allenet B, Andres E, Bedouch P, et al. Development and multi-centre evaluation of a method for assessing the severity of potential harm of medication reconciliation errors at hospital admission in elderly. *Eur J Intern Med.* 2015 Sep;26(7):491–7.
88. Gleason KM, McDaniel MR, Feinglass J, Baker DW, Lindquist L, Liss D, et al. Results of the Medications at Transitions and Clinical Handoffs (MATCH) study: an analysis of medication reconciliation errors and risk factors at hospital admission. *J Gen Intern Med.* 2010 May;25(5):441–7.
89. sfpc-memo-conciliation.pdf [Internet]. [cité 5 juillet 2016]. Disponible sur: <http://www.sdpdm56.com/medias/files/sfpc-memo-conciliation.pdf>
90. Phatak A, Prusi R, Ward B, Hansen LO, Williams MV, Vetter E, et al. Impact of pharmacist involvement in the transitional care of high-risk patients through medication reconciliation, medication education, and postdischarge call-backs (IPITCH Study). *J Hosp Med.* 2016 Jan 1;11(1):39–44.
91. Kilcup M, Schultz D, Carlson J, Wilson B. Postdischarge pharmacist medication reconciliation: Impact on readmission rates and financial savings. *J Am Pharm Assoc.* 2013 Jan;53(1):78–84.
92. Zemaitis CT, Morris G, Cabie M, Abdelghany O, Lee L. Reducing Readmission at an Academic Medical Center: Results of a Pharmacy-Facilitated Discharge Counseling and Medication Reconciliation Program. *Hosp Pharm.* 2016 Jun;51(6):468–73.

93. Pal A, Babbott S, Wilkinson ST. Can the targeted use of a discharge pharmacist significantly decrease 30-day readmissions? *Hosp Pharm*. 2013 May;48(5):380–8.
94. Bidon D, Lecoœur A, Segui E, Seguette N, Le Mercier F, Bauler S. Suivi des patients traités par AVK : intérêt d'un relais pharmaceutique entre l'hôpital et la ville. *Ann Pharm Fr* [Internet]. 2016 May [cité 2 juillet 2016]; Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003450916300190>
95. Renard P-Y. Chimiothérapie orale: optimisation du lien ville/hôpital. Elaboration d'un dispositif de coordination entre l'Institut Bergonié et les pharmaciens d'officine [Mémoire de DES]. [France]: Université de Limoges. Faculté de médecine et de pharmacie; 2012.
96. Clevers E. La chimiothérapie orale: amélioration de la prise en charge du patient et du lien ville-hôpital [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Rouen; 2011.
97. Estevez L. Implication du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients transplantés du rein au CHU de Nantes [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Nantes. Unité de Formation et de Recherche de Sciences Pharmaceutiques et Biologiques; 2015.
98. Talavera-Pons S, Jury F, Mulliez A, Lamblin G, Laurent D, Abergel A, et al. Le patient greffé hépatique à l'officine : analyse des besoins des pharmaciens pour optimiser le relais hôpital-ville. *Pharm Hosp Clin* [Internet]. [cité 13 août 2016]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211104216300522>
99. Bril F, Castro V, Centurion IG, Espinosa J, Keller GA, Gonzalez CD, et al. A Systematic Approach to Assess the Burden of Drug Interactions in Adult Kidney Transplant Patients. *Curr Drug Saf*. 2016;11(2):156–63.
100. Angleviel L. Intégration des technologies de l'information et des communications dans un programme d'éducation thérapeutique des patients en transplantation pulmonaire: application mobile "GREATHE" [Thèse d'exercice]. [France]: Université Grenoble Alpes; 2016.
101. Dégot T, Sylvestre L, Gairard-Dory A-C, Klein F, Leclercq A, Renaud-Picard B, et al. Éducation thérapeutique des transplantés pulmonaires : évaluation monocentrique des besoins éducatifs. *Rev Mal Respir*. 2014 Jan;31, Supplément 1:A68.

## Annexes

---

Annexe 1. Référentiel de compétences d'auto-soins et de compétences d'adaptation à la maladie (Gagnayre et d'Ivernois, 2011).....	131
Annexe 2. Atelier 1 : cartes photos des médicaments .....	134
Annexe 3. Atelier 1 : « bonhomme greffé ».....	135
Annexe 4. Atelier 1 : plan de prise des médicaments (modèle GETTAM) vierge puis complété.....	136
Annexe 5. Atelier 1 : Questionnaire vrai/faux.....	139
Annexe 6. Atelier 2 : cartes de Barrows.....	140
Annexe 7. Atelier 2 : Règle du jeu des cartes de Barrows .....	141
Annexe 8. Etoile de satisfaction.....	146
Annexe 9. Atelier 3 : Blob tree .....	147
Annexe 10. Atelier 3 : « je me sens à l'aise avec mon traitement » .....	148
Annexe 11. Exemple de fiche de liaison entre le CHU et de Bordeaux et la clinique Avicenne .....	149
Annexe 12. Fiche informative destinée aux patients sur les immunosuppresseurs (triptyque) .....	151
Annexe 13. Fiche informative destinée aux patients sur les autres médicaments (triptyque) .....	153
Annexe 14. Fiche d'informations sur les immunosuppresseurs destinée aux médecins traitants .....	155
Annexe 15. Fiche d'informations sur les immunosuppresseurs destinée aux pharmaciens d'officine .....	157
Annexe 16. Questionnaire de satisfaction destiné aux patients .....	159
Annexe 17. Questionnaire de satisfaction destiné aux pharmaciens d'officine .....	161
Annexe 18. Questionnaire de satisfaction destiné aux médecins traitants .....	162
Annexe 19. Courrier de liaison avec le professionnel de santé.....	163

**Annexe 1. Référentiel de compétences d'auto-soins et de compétences d'adaptation à la maladie (Gagnayre et d'Ivernois, 2011)**

**Compétences d'auto-soins :**

<b>Compétences d'auto-soins</b>	<b>Objectifs spécifiques ou composantes (exemples)</b>
<b><i>Comprendre, s'expliquer</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Comprendre son corps, sa maladie, s'expliquer la physiopathologie, les répercussions socio-familiales, de la maladie.</li> <li>- S'expliquer les principes du traitement.</li> </ul>
<b><i>Repérer, analyser, mesurer</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Repérer des signes d'alerte, des symptômes précoces, analyser une situation à risque, des résultats d'examen.</li> <li>- Mesurer sa glycémie, sa pression artérielle, son débit respiratoire de pointe, etc.</li> </ul>
<b><i>Faire face, décider</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Connaître, appliquer la conduite à tenir face à une crise (hypoglycémie, hyperglycémie, crise d'asthme...)</li> <li>- Décider dans l'urgence.</li> </ul>
<b><i>Résoudre un problème de thérapeutique quotidienne, de gestion de sa vie et de sa maladie, résoudre un problème de prévention</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ajuster le traitement, adapter les doses d'insuline.</li> <li>- Réaliser un équilibre diététique sur la journée, la semaine.</li> <li>- Prévenir les accidents, les crises.</li> <li>- Aménager un environnement, un mode de vie favorables à sa santé (activité physique, gestion du stress...)</li> </ul>
<b><i>Pratiquer, faire</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pratiquer les techniques (injection d'insuline, auto-contrôle glycémique, « spray », chambre d'inhalation, débitmètre de pointe).</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pratiquer les gestes (autoexamen des œdèmes, prise de pouls, etc.)</li> <li>- Pratiquer des gestes d'urgence.</li> </ul>
<b><i>Adapter, réajuster</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adapter sa thérapeutique à un autre contexte de vie (voyage, sport, grossesse).</li> <li>- Réajuster un traitement, ou une diététique.</li> <li>- Intégrer les nouvelles technologies médicales dans la gestion de sa maladie et de son traitement.</li> </ul>

**Compétences d'adaptation :**

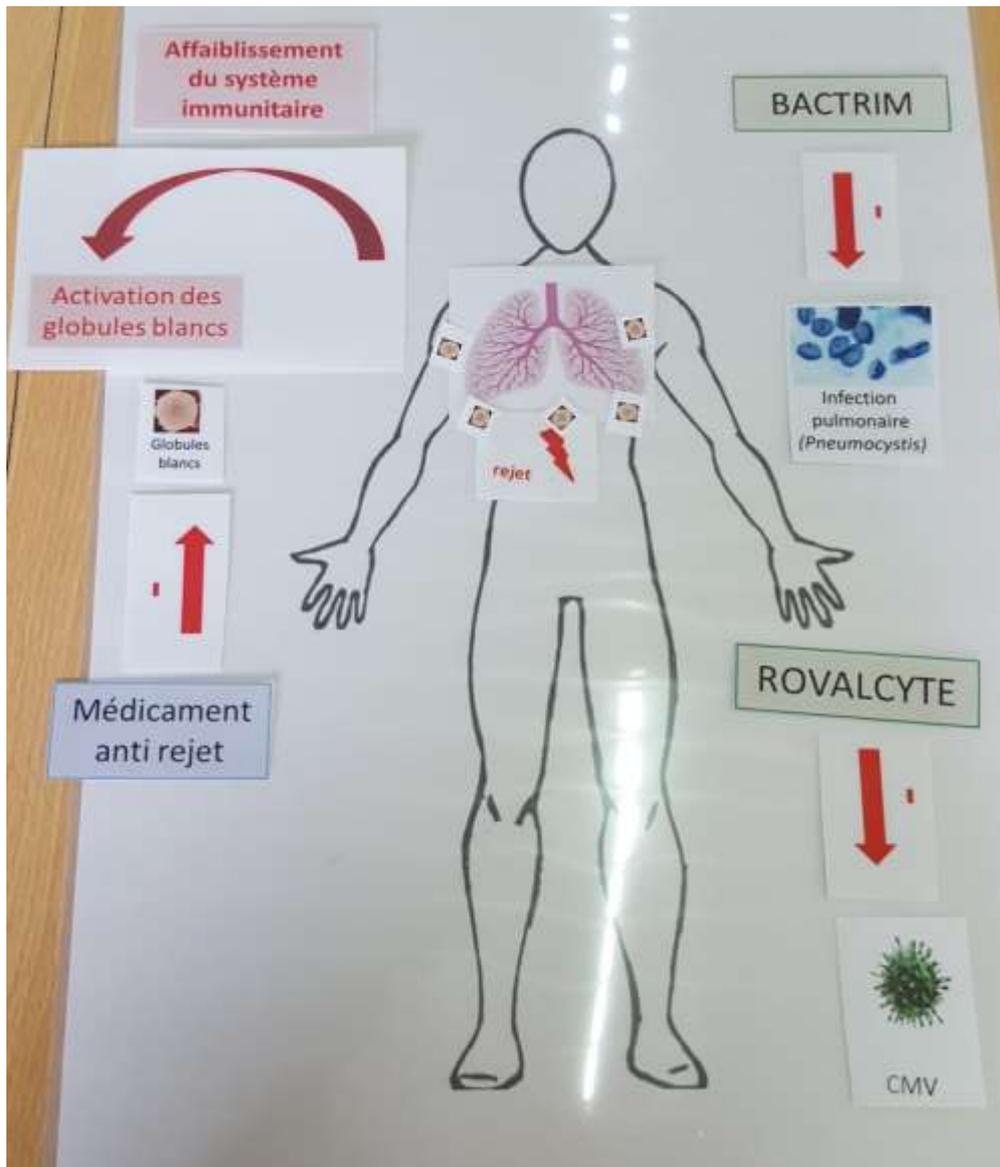
<b>Compétences d'adaptation</b>	<b>Objectifs spécifiques ou composantes (exemples)</b>
<b><i>Informier, éduquer son entourage</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Expliquer sa maladie et les contraintes qui en découlent</li> <li>- Former l'entourage aux conduites à tenir en cas d'urgence</li> </ul>
<b><i>Exprimer ses besoins, solliciter l'aide de son entourage</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Exprimer ses valeurs, ses projets, ses connaissances, ses attentes, ses émotions</li> <li>- Associer son entourage à son traitement, y compris diététique, et à ses soins</li> <li>- Associer son entourage aux modifications de l'environnement de vie, rendues nécessaires par la maladie</li> </ul>
<b><i>Utiliser les ressources du système de soins – Faire valoir ses droits</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Savoir où et quand consulter, qui appeler</li> <li>- Faire valoir ses droits au travail, à l'école, vis-à-vis des assurances...</li> <li>- Participer à la vie des associations de patients</li> </ul>
<b><i>Analyser les informations reçues sur sa maladie et son traitement</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Savoir rechercher l'information utile et spécifique</li> <li>- Confronter différentes sources d'information et vérifier leur véracité.</li> </ul>
<b><i>Faire valoir ses choix de santé</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Justifier ses propres choix et ses priorités</li> </ul>

	<p>dans la conduite du traitement</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Expliquer ses motifs d'adhésion ou de non adhésion au traitement</li> <li>- Exprimer les limites de son consentement</li> </ul>
<p><b><i>Exprimer ses sentiments relatifs à la maladie et mettre en œuvre des conduites d'ajustement</i></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Verbaliser ses émotions ; se dire ; rapporter ses sentiments de vécu de sa maladie</li> <li>- Exprimer sa fatigue de l'effort quotidien de prendre soin de soi</li> <li>- Mobiliser ses ressources personnelles, ajuster sa réponse face aux problèmes posés par la maladie</li> <li>- S'adapter au regard des autres</li> <li>- Gérer le sentiment d'incertitude vis-à-vis de l'évolution de la maladie et des résultats des actions mises en œuvre</li> </ul>
<p><b><i>Etablir des liens entre sa maladie et son histoire de vie</i></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Donner du sens ; S'expliquer la survenue de la maladie dans son histoire de vie</li> <li>- Décrire ce que la maladie a fait apprendre sur soi-même et sur la vie</li> </ul>
<p><b><i>Formuler un projet, le mettre en œuvre</i></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Identifier un projet réalisable, conciliant les exigences du traitement</li> <li>- Rassembler les ressources pour le mettre en œuvre</li> <li>- Évoquer des projets d'avenir</li> </ul>

## Annexe 2. Atelier 1 : cartes photos des médicaments



### Annexe 3. Atelier 1 : « bonhomme greffé »



Annexe 4. Atelier 1 : plan de prise des médicaments (modèle GETTAM) vierge puis complété

Contact : Service de transplantation de l'hôpital Haut-Lévêque

Tél : 05 57 65 60 51 (consultation greffe)



**PLAN DE PRISE DES MEDICAMENTS**



**Ceci n'est pas une ordonnance !**

Nom :

Prénom :

Date :

Vos médicaments	A quoi ça sert...	1/2 h avant le petit déjeuner		intervalle		intervalle		intervalle	
			MATIN	.... H avant le déjeuner	MIDI	.... H avant le diner	SOIR	.... H Après le diner	Coucher
			Petit déjeuner 8 h		Déjeuner ... h		Diner 20 h		.... h

**PLAN DE PRISE DES MEDICAMENTS**

**Ceci n'est pas une ordonnance !**

Nom : X Prénom : xx Date : 24/08/2016

Vos médicaments	A quoi ça sert...	1/2 h avant le petit déjeuner		intervalle 1 H avant le déjeuner		intervalle 1 H avant le diner		intervalle .... H Après le diner	
			MATIN Petit déjeuner h		MIDI Déjeuner ... h		SOIR Diner h		Coucher ... h
<b>CELLCEPT 500 mg</b> (Mycophénolate mofétil)	<i>Immunosuppresseur Prévention du rejet du greffon</i>						2 comprimés		
<b>NEORAL 100 mg</b> <b>NEORAL 10 mg</b> (ciclosporine)	<i>Immunosuppresseur Prévention du rejet du greffon</i>						230 mg		
<b>SOLUPRED 20mg</b> (Prednisolone)	<i>Immunosuppresseur Prévention du rejet du greffon</i>						1.5 comprimé		
<b>ROVALCYTE 450 MG</b> (Valganciclovir)	<i>Antiinfectieux : prévention des infections à cytomégalovirus (CMV)</i>						2 comprimés		
<b>PENTACARINAT (Pentamidine)</b> <b>Aérosol (1/mois)</b>	<i>Prévention des infections pulmonaires</i>								

Vos médicaments	A quoi ça sert...	1/2 h avant le petit déjeuner	 MATIN	intervalle .... H avant le déjeuner	 MIDI	intervalle .... H avant le dîner	 SOIR	intervalle .... H Après le dîner	
<b>CREON 12 000 UI</b> (pancréatine)	Apport en enzymes pancréatiques		<b>3 gélules</b>		<b>3 gélules</b>		<b>3 gélules</b>		
<b>VITAMINE E 500 mg</b> (Alpha tocopherol)	Apport en vitamine E		<b>1 capsule</b>						
<b>CHOLURSO 250 mg</b> (acide ursodesoxycholique)	Protège le foie (prise en charge de la cholestase chronique de la mucoviscidose)		<b>1 comprimé</b>				<b>1 comprimé</b>		
<b>TRIA TEC 2.5 mg</b> (Ramipril)	Diminue la tension artérielle						<b>1 comprimé</b>		
<b>DUPHALAC 10g/15ml</b> (Lactulose)	Traitement de la constipation		<b>1 sachet</b>						
<b>EUPANTOL 40 mg</b> (Pantoprazole)	Protège l'estomac						<b>1 comprimé</b>		
<b>NOCTAMIDE 1 mg</b> (lormétazépan)	Prise en charge de l'insomnie								<b>1 comprimé</b>
<b>ZYMAD 10 000 IU/ml</b> (colecalférol)	Traitement de la carence en vitamine D		<b>10 gouttes</b>						

**EN CAS D'OUBLI DE PRISE DE VOTRE TRAITEMENT** : Il ne faut jamais prendre en double votre médicament oublié en pensant que cela permettra de rattraper votre erreur !!! Vous risquez un surdosage. **Pensez surtout à signaler cet oubli à votre médecin.**

Modèle GETTAM 2010

### Quelques conseils pour gérer votre traitement

- Préparez votre traitement dans un **pilulier** pour la journée ou la semaine
- Pour éviter l'oubli, vous pouvez programmer des **alarmes** sur votre montre ou votre téléphone
- Il est important de ne jamais interrompre votre traitement ; si vous vous déplacez, pensez à prendre vos médicaments avec vous.



## Annexe 5. Atelier 1 : Questionnaire vrai/faux

- 1- Dans un an, il n'y aura plus de risque de rejet, je pourrai arrêter tous mes médicaments anti rejet (F)
- 2- Le SOLUPRED/CORTANCYL (corticoïdes) qui m'est prescrit est un anti rejet (V)
- 3- Je peux prendre mes médicaments anti rejet à n'importe quelle heure (F)
- 4- La posologie de mes médicaments anti rejet est adaptée selon les résultats des dosages du médicament dans le sang (V)
- 5- Je prends mon CELLCEPT/MYFORTIC en dehors des repas (F)
- 6- Comme je prends des médicaments antirejet, je suis plus sensible aux infections (V)
- 7- Je prends le BACTRIM tous les jours (F)
- 8- Si je suis malade, je peux prendre un médicament (qui ne concerne pas ma greffe) sans avis médical (F)
- 9- Si je suis gêné par un effet indésirable de mon traitement, je peux diminuer la dose (F)
- 10- Pour éviter d'oublier mes médicaments, je peux utiliser plusieurs piluliers que je garde en réserve à différents endroits (dans ma voiture, chez des proches...) (F)



## Annexe 6. Atelier 2 : cartes de Barrows



## Annexe 7. Atelier 2 : Règle du jeu des cartes de Barrows

L'éducateur tire une carte Situation et la lit avec le patient.

Il pose ensuite sur la table les cartes correspondant aux différentes réactions possibles face à cette situation problème, et demande au patient la ou les réactions qu'il choisirait s'il était confronté à cette situation.

Le patient choisit une carte et commente son choix.

L'éducateur demande ensuite au patient de retourner les cartes et il lit avec lui les conséquences inscrites au dos des cartes. Le patient commente les conséquences avec l'éducateur, et explique si la conséquence de la réaction qu'il avait choisie correspond à la conséquence à laquelle il s'attendait.

<b>1- Je vomis entre 15 et 30 minutes après avoir pris mes médicaments</b>		<b>Message clé</b>
<b>Réaction</b>	<b>Conséquence</b>	
Je reprends mes médicaments	Mes nouveaux poumons sont protégés du risque de rejet	<i>Au bout de 15 à 30 minutes, mes médicaments n'ont pas encore eu le temps d'être absorbés par mon organisme, je peux donc les reprendre</i>
Je ne reprends pas mes médicaments, j'attends la prise suivante et je prends la dose habituelle	Mes nouveaux poumons ne sont pas protégés pendant 12 heures, il y a donc un risque de rejet	<i>Mes médicaments n'ont pas été absorbés par mon organisme, mes poumons ne sont pas protégés du rejet</i>
Je ne reprends pas mes médicaments, j'attends la prise suivante et je prends double dose	J'ai pris une trop grande quantité de médicaments anti rejet, je risque de ressentir des effets indésirables (comme des tremblements) liés à mes médicaments	<i>Si je prends trop de médicaments anti rejet, ils risquent d'être toxiques pour moi</i>
J'appelle mon centre de transplantation	Je suis rassuré, le médecin du centre de transplantation me dit que je peux reprendre mes médicaments car au bout de 15 à 30 minutes ils n'ont pas encore été absorbés par mon organisme	<i>Si j'ai un doute, je peux appeler mon centre de transplantation</i>
<b>2- Je me sens nauséux depuis trois jours, j'ai mal au ventre et la diarrhée. Ma compagne/mon conjoint a justement eu une gastro-entérite quelques jours auparavant</b>		
Je prends les médicaments qui avaient été prescrits à ma compagne/mon conjoint	Ces médicaments interagissent avec mes anti rejets, ils risquent de rendre mon traitement anti rejet moins efficace ou au contraire d'augmenter sa toxicité	<i>L'efficacité des médicaments anti rejet peut être modifiée par de nombreux médicaments, il est préférable d'éviter l'automédication</i>



Je décide de boire davantage et d'appeler mon centre de transplantation	Le médecin du centre de transplantation me donne la conduite à tenir en fonction de mes symptômes	<i>Lorsque mes symptômes durent plus de 48 heures, je dois le signaler à mon centre de transplantation. Boire permet de ne pas me déshydrater et de protéger mes reins</i>
J'attends que les symptômes passent et que je me sente mieux	Mon état de santé s'aggrave	<i>Comme je suis greffé, je dois être très vigilant face aux signes d'alerte et ne pas hésiter à appeler mon centre de transplantation si je présente des signes qui font penser à une infection, et si cela dure depuis plus de 2 jours</i>
<b>3- Je prends habituellement mes médicaments le matin à 8h. Hier soir je me suis couché tard et je me lève à 11h, je n'ai donc pas pris mes médicaments ce matin...</b>		
Je prends immédiatement mes médicaments et je réfléchis à comment m'organiser pour éviter que cette situation ne se reproduise	Mes nouveaux poumons sont protégés du risque de rejet. Je décide de décaler progressivement mon heure de prise pour prendre mes anti rejets à des horaires qui me correspondent mieux (10h et 22h par exemple)	<i>Y a-t-il des situations dans ma vie quotidienne où je risque d'oublier de prendre mes médicaments ? Qu'est-ce que je peux mettre en place pour éviter cette situation ?</i>
Je ne prends pas mes médicaments, j'attends la prise suivante et je prends la dose habituelle	Mes nouveaux poumons ne sont pas protégés pendant 12 heures, il y a donc un risque de rejet	<i>12 heures après la prise de mon anti rejet, il ne fait plus effet, je risque donc le rejet de mes nouveaux poumons</i>
J'appelle immédiatement mon centre de transplantation pour leur signaler mon oubli	Le médecin du centre de transplantation me rassure et me dit que je peux prendre mes anti rejets, car j'ai jusqu'à 6 heures après l'heure de prise habituelle pour les prendre.	<i>Si j'ai un doute, je peux aussi consulter la fiche qui va m'être donnée à la fin de l'atelier.</i>
<b>4- Cet après-midi, je vais à la plage avec des amis</b>		
Zut, j'ai oublié ma crème solaire. Ce n'est pas très grave, j'ai l'habitude d'aller au soleil	Comme je prends des immunosuppresseurs, ma peau est plus fragile, de petits comme de gros désagréments peuvent arriver	<i>Comme tout le monde, si je m'expose au soleil sans prendre de précautions, je risque de prendre des coups de soleil, qui sont des facteurs de risque de développer un cancer de la peau. Et comme</i>



		<i>je suis greffé et que je prends des anti rejet, ce risque est encore augmenté pour moi. Je dois donc être très prudent.</i>
Je me protège du soleil avec une crème solaire à indice faible (15 à 30)	Ma peau n'est pas suffisamment protégée du soleil	
J'évite de m'exposer au soleil entre 11h et 16h et je mets de la crème solaire à indice 50	Je suis bien protégé du soleil	<i>Je peux aussi mettre un chapeau, des lunettes de soleil, un t shirt plutôt qu'un débardeur.</i>
<b>5- J'ai remarqué un grain de beauté qui a changé de forme ou de couleur récemment</b>		
J'appelle immédiatement mon centre de transplantation	Les infirmières du centre de transplantation me conseillent d'en parler au médecin lors de ma prochaine consultation à l'hôpital, ce n'est pas urgent	
J'en parle à mon médecin du centre de transplantation lors de ma prochaine consultation	Mon médecin me dirige vers un dermatologue qui fera d'autres examens sur mon grain de beauté	
Je ne m'inquiète pas, ça ne doit pas être très grave	Je prends le risque que cela s'aggrave	<i>Comme je suis greffé et que je prends des anti rejet, il est important que je surveille ma peau</i>
<b>6- J'ai un projet de grossesse</b>		<b>(carte pour patiente en âge de procréer)</b>
J'en parle rapidement à mon médecin du centre de transplantation lors d'une consultation de suivi	Mon médecin adapte mon traitement anti rejet pour que mon bébé se développe bien	<i>En cas de projet de grossesse, je ne dois pas hésiter à en discuter avec mon médecin</i>
Je décide d'arrêter ma contraception sans en parler à mon médecin	C'est une grossesse très risquée, mon bébé risque d'avoir des malformations à cause des anti rejet	<i>Le CELLCEPT peut entraîner des malformations chez mon bébé, ce serait risqué de continuer à en prendre pendant ma grossesse</i>
Je décide d'arrêter mes anti rejets car ils peuvent être toxiques pour mon bébé	Mes nouveaux poumons ne sont pas protégés du risque de rejet	
<b>7- J'ai un abcès à une dent</b>		
Je vais chez le dentiste, je lui signale que je suis greffé et je l'informe des médicaments que je prends	Le dentiste me prescrit un antibiotique pour mon infection dentaire. Il choisit un antibiotique qui ne va pas interagir avec mes anti rejet	<i>Il est important de signaler à tous les professionnels de santé que je suis greffé, pour qu'ils</i>



		<i>puissent adapter leurs prescriptions</i>
Je vais chez le dentiste, je ne lui signale pas que je prends des médicaments anti-rejets ni que je suis greffé, ça ne le concerne pas	Le dentiste me prescrit des antibiotiques pour une infection dentaire. Lors du dosage suivant des anti rejet, leur taux dans mon sang est complètement modifié, mon médecin doit adapter la posologie de mes anti rejet	<i>Certains médicaments, notamment les antibiotiques, interagissent avec mes anti rejet et modifient leur taux dans mon sang.</i>
J'attends avant d'aller chez le dentiste, je fais des bains de bouche	Je prends le risque que cela s'aggrave	<i>Comme je suis greffé, je dois être très vigilant face aux signes d'infection et ne pas hésiter à aller chez le médecin</i>
<b>8- J'ai rendez-vous à l'hôpital pour faire le dosage dans le sang de mon médicament anti rejet</b>		
Je prends tous mes médicaments le matin avant de partir pour l'hôpital	Le taux de mes médicaments anti rejet dans le sang est très élevé, mon médecin risque d'adapter à tort les doses de mes anti rejet	
Je ne prends pas mes médicaments anti-rejets avant de partir pour l'hôpital, je les prendrai après la prise de sang	Le résultat du dosage reflète bien mon taux d'immunosuppresseurs dans le sang, mon médecin pourra contrôler la bonne efficacité de mon traitement	<i>Les prises de sang servent à contrôler l'efficacité de mes anti rejet. Je ne dois pas prendre mes médicaments avant d'aller à l'hôpital</i>
<b>9- J'ai envie de partir en voyage à l'étranger</b>		
C'est trop risqué, je ne peux pas voyager	Je me sens frustré de ne pas pouvoir voyager et vivre une vie normale	
J'emmène mon ordonnance, un stock suffisant de médicaments pour tenir tout le voyage et un certificat médical avec moi	Je pourrai prendre mes médicaments pendant le voyage, je ne risque pas de sauter des prises. Je me sens rassuré.	
Si je prends l'avion, je mets mes médicaments en soute dans ma valise	Catastrophe, je ne retrouve plus mes bagages à l'arrivée !	<i>Je dois toujours prendre mes médicaments en cabine avec moi</i>
Je demande conseil au médecin de mon centre de transplantation concernant l'organisation de mon voyage	Lors d'une consultation, mon médecin prend le temps d'organiser mon voyage avec moi, et notamment les heures de prise et le décalage horaire	<i>Je peux voyager même si je suis greffé, je dois juste m'organiser pour être sûr de ne pas avoir de problèmes pendant mes vacances</i>
<b>10- Il est vendredi, je m'aperçois qu'il ne me reste plus que 2 prises de médicaments anti rejet</b>		
J'attends demain pour aller à la pharmacie, ma pharmacie habituelle est fermée le samedi mais j'en trouverai bien une	La pharmacie où je me rends samedi n'a pas mes médicaments en stock	<i>Les anti rejet sont des médicaments peu fréquents, toutes les pharmacies ne les ont</i>

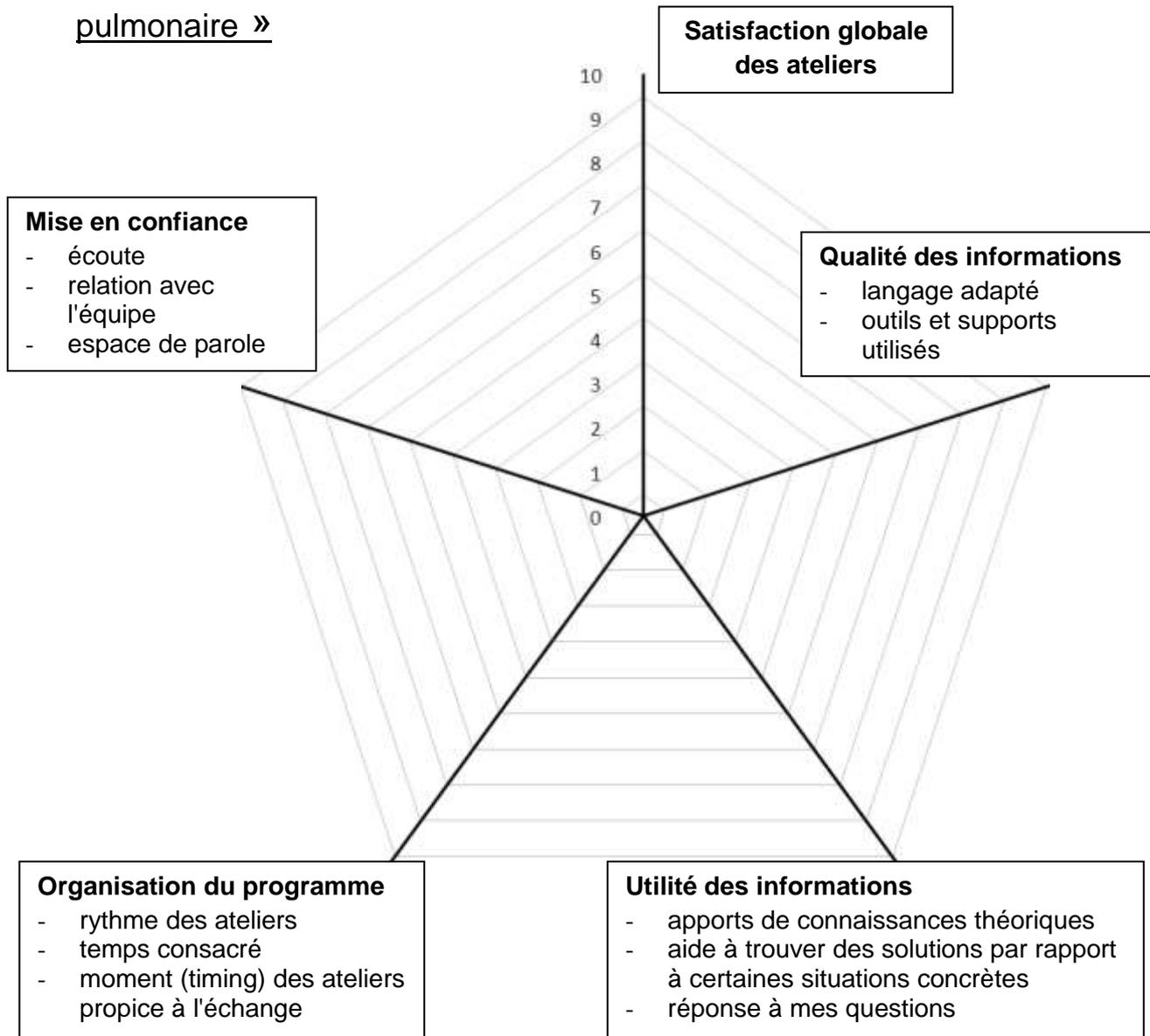


autre ouverte		<i>pas en stock</i>
Je me rends immédiatement à ma pharmacie	La pharmacie me délivre mes médicaments, je ne risque pas de manquer une prise	
Je réfléchis à une nouvelle organisation pour ne pas me retrouver à nouveau dans cette situation	Je mets un rappel avec une alarme sur mon portable pour penser tous les mois à aller chercher mes médicaments afin de ne plus me retrouver en rupture de stock	



## Annexe 8. Etoile de satisfaction

### J'évalue mes ateliers ETP « Mieux vivre ma vie de transplanté pulmonaire »



**Commentaires afin d'améliorer les séances :**

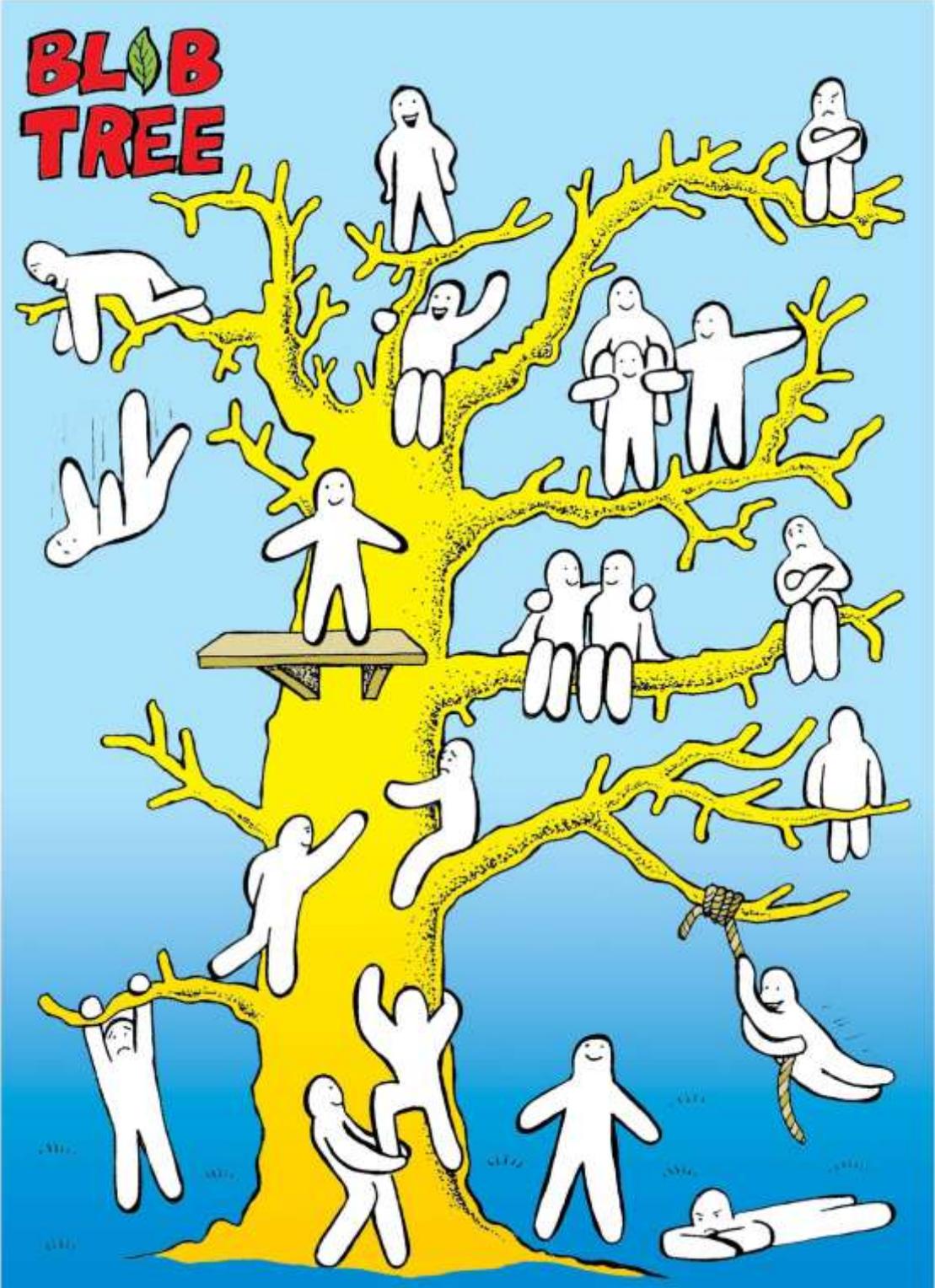
Pensez-vous avoir besoin d'un entretien individuel pour compléter cette séance ?

Oui

Non



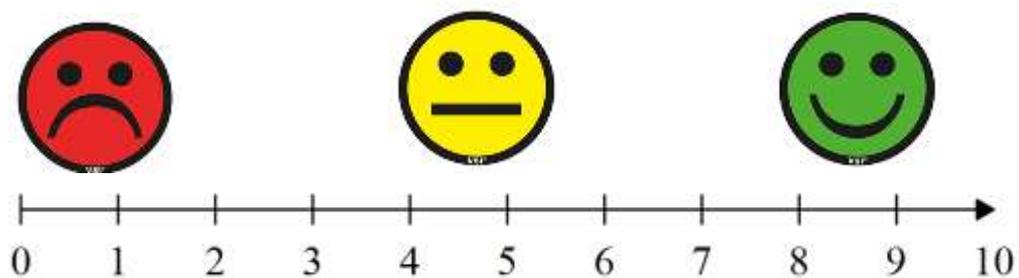
Annexe 9. Atelier 3 : Blob tree



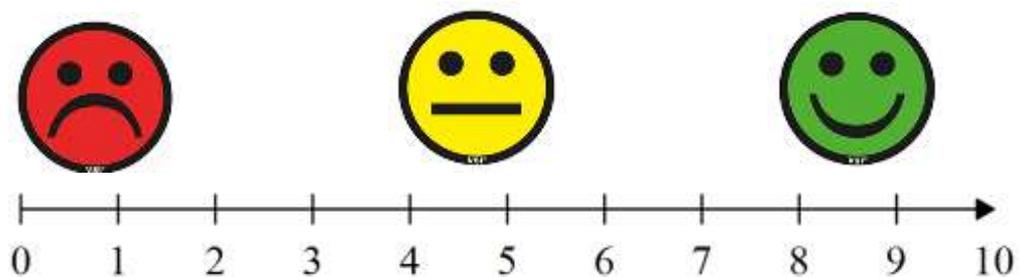
### Annexe 10. Atelier 3 : « je me sens à l'aise avec mon traitement »

Je me sens à l'aise avec mon traitement :

- Au début de l'atelier



- A la fin de l'atelier



Annexe 11. Exemple de fiche de liaison entre le CHU et de Bordeaux et la clinique Avicenne



FICHE DE LIAISON

PÔLE PRODUITS DE SANTÉ  
PHARMACIE

**CHU de BORDEAUX/CLINIQUE AVICENNE**

Ce document permet de vous informer des traitements mis en place au cours de l'hospitalisation au CHU de Bordeaux de votre patient.

Nom : X Prénom : xx Date de naissance :

Poids : 42 kg Clairance de la créatinine : 125 mL/min

Allergies/Intolérances médicamenteuses : Non connues

Date d'hospitalisation : 24/05/2016 au 27/06/2016

Date d'arrivée prévue à Avicenne : 27/06/2016

Service : Chirurgie thoracique

Motif d'hospitalisation : transplantation pulmonaire

Traitement mis en place

Traitements de sortie	Commentaires
<b>CELLCEPT 500 mg</b> (Mycophénolate mofétil) 2 - 0 - 2	Traitement immunosuppresseur
<b>NEORAL 100 mg</b> (Ciclosporine) 2 - 0 - 2	
<b>SOLUPRED 20 mg</b> (Prednisolone) 1.5 - 0 - 0	
<b>ROVALCYTE 450 mg</b> (Valganciclovir) 0 - 2 - 0	Prophylaxie des infections à CMV
<b>BACTRIM FORTE 800/160 mg</b> (Sulfaméthoxazole/Triméthoprime) 1 - 0 - 0 <b>(lundi-mercredi-vendredi)</b>	Prophylaxie des infections pulmonaires à <i>Pneumocystis jirovecii</i>
<b>CREON 12000 UI</b> (enzymes pancréatiques) 3 - 2 - 3	Traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine liée à la mucoviscidose



<b>VITAMINE E 500 mg</b> (Alpha tocophérol) 1 - 0 - 0	Prise en charge des carences en vitamine E
<b>CHOLURSO 250 mg</b> (Acide ursodésoxycholique) 1 - 0 - 1	Prise en charge de la cholestase chronique de la mucoviscidose
<b>TRIA TEC 2.5 mg</b> (Ramipril) 1 - 0 - 0	Anti-hypertenseur
<b>INEXIUM 40 mg</b> (Esomeprazole) 0 - 0 - 1	Traitement et prévention du reflux gastro-oesophagien
<b>ZYMA D 10 000 UI sol buvable</b> (Colecalciferol) 10 gouttes/jour	Prise en charge de la carence en vitamine D

Pharmacien référent  
M. MEGNE WABO

Interne en pharmacie  
M. LEDROIT

### Programme ETP « Mieux vivre ma vie de transplanté pulmonaire »

**Document élaboré et validé par les pharmaciens du pôle Produits de Santé**

Tel : 05.57.65.64.95 - Fax : 05.57.65.64.59

**Service des maladies respiratoires :**

Tél : Secrétariat : 05 57 65 63 38

Service de pneumologie (G4) : 05 57 65 64 36

Consultation greffe : 05 57 65 60 51

Avenue de Magellan 33604 Pessac Cedex



# Annexe 12. Fiche informative destinée aux patients sur les immunosuppresseurs (triptyque)

Après votre greffe, votre médecin vous a prescrit des médicaments immunosuppresseurs. Ils sont indispensables pour prévenir le rejet de votre greffon, et devront être poursuivis toute votre vie.

**Comment agissent mes médicaments ?**

Les immunosuppresseurs diminuent l'activité du système immunitaire pour empêcher ce dernier de rejeter les nouveaux poumons greffés. Ils agissent chacun à différents niveaux sur les globules blancs, responsables de la défense de l'organisme.

Medicament	Comment faut-il le prendre ?	Que faire si je vomis ?	Quels sont les effets indésirables ?
 Ciclosporine MYCALC® Comprimés	Prise 3 fois par jour à 12h d'intervalle. Toujours le prendre avec les mêmes conditions, à jeun ou avec un repas.	Si je vomis dans l'heure après avoir pris mon médicament, je reprends ma dose. Si je vomis plus de 3 heures après, je ne reprends pas la dose.	Troubles digestifs Prurit (démangeaisons) Strabisme (double vision) Troubles du rythme cardiaque
 Tacrolimus PROGRAM® Comprimés	Prise 2 fois par jour à 12h d'intervalle. À jeun ou avec un repas. 2 à 3 heures après un repas. Les globules blancs ont une durée de vie courte, ils sont remplacés par de nouveaux globules blancs.	Si je vomis dans les 30 minutes après avoir pris mon médicament, je reprends ma dose. Si je vomis plus de 30 minutes après, je ne reprends pas la dose.	Troubles digestifs Hypertension artérielle Diabète
 Tacrolimus ADJUVARAP® Gélules à libération prolongée	Prise 3 fois par jour, la même heure, avec ou sans repas. 2 à 3 heures après un repas. Les globules blancs ont une durée de vie courte, ils sont remplacés par de nouveaux globules blancs.	Si je vomis dans l'heure après avoir pris mon médicament, je reprends ma dose. Si je vomis plus de 3 heures après, je ne reprends pas la dose.	Troubles digestifs Hypertension artérielle Diabète
 Mycophenolate mofétil Comprimés	Prise 2 fois par jour, avec un repas, avec ou sans repas. Niveau d'hydratation	Si je vomis dans les 30 minutes après avoir pris mon médicament, je reprends ma dose. Si je vomis plus de 30 minutes après, je ne reprends pas la dose.	Troubles digestifs Anémie (faiblesse, pâleur) Diminution des globules blancs, des plaquettes, des globules rouges
 Mycophenolate mofétil Comprimés	Prise 3 fois par jour, avec un repas, avec ou sans repas. Niveau d'hydratation	Si je vomis dans l'heure après avoir pris mon médicament, je reprends ma dose. Si je vomis plus de 3 heures après, je ne reprends pas la dose.	Troubles digestifs Anémie (faiblesse, pâleur) Diminution des globules blancs, des plaquettes, des globules rouges
 Ciclosporine MYCALC® Comprimés	Prise 3 fois par jour à 12h d'intervalle. Toujours le prendre avec les mêmes conditions, à jeun ou avec un repas.	Si je vomis dans l'heure après avoir pris mon médicament, je reprends ma dose. Si je vomis plus de 3 heures après, je ne reprends pas la dose.	Troubles digestifs Prurit (démangeaisons) Strabisme (double vision) Troubles du rythme cardiaque

Les doses sont prescrites de façon adaptée aux résultats des dosages effectués dans le sang. Il ne faut jamais modifier la dose sans l'accord du médecin. Il ne faut jamais prendre d'autres médicaments (antibiotiques, anti-inflammatoires...) sans avis médical car ils peuvent modifier l'efficacité du traitement anti-rejet.

**Si j'oublie mon médicament, j'applique les consignes du tableau et je prévient mon centre de transplantation lors de ma prochaine visite de suivi.**

**Je ne prends jamais double dose pour compenser la dose oubliée.**

## Le traitement immunosuppresseur du patient greffé pulmonaire

### Information à l'attention des patients



#### Programme ETP « Mieux vivre ma vie de transplanté pulmonaire »

Document élaboré et validé par les pharmaciens du pôle Produits de Santé  
 Tel. : 05 57 65 64 85 – Fax : 05 57 65 64 59  
 Service des maladies respiratoires :  
 Tél. : 05 57 65 63 38  
 Secrétariat : 05 57 65 64 36  
 Service de pneumologie (G4) : 05 57 65 64 36  
 Consultation greffe : 05 57 65 60 51

Avenue de Magellan 33604 Pessac Cedex

#### Que dois-je faire en cas de déplacement ou de voyage ?

- Pensez à prendre avec vous votre traitement en quantité suffisante, ainsi que votre ordonnance en cours pour un éventuel renouvellement.



Si vous voyagez en avion, gardez votre traitement avec vous en cabine, ainsi que votre certificat médical.



- Vérifiez les vaccinations. Attention ! les vaccins vivants sont contre-indiqués (STAMARIL, BCG...)



En cas de décalage horaire, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.



#### Quels sont les risques liés à mon traitement ?

Avec les immunosuppresseurs, vous êtes plus sensible à l'exposition au soleil, il faut donc penser à se protéger du soleil :



- Porter un chapeau, des vêtements longs
- Éviter l'exposition entre 11h et 16h
- Utiliser une crème solaire à indice de protection élevé (indice 50)

La prise d'immunosuppresseur augmente le risque de développer une infection.



Lavez-vous les mains régulièrement, et évitez le contact avec des personnes infectées.

N'hésitez pas à contacter votre médecin si vous avez des signes d'infection (fièvre...)



Lorsqu'on prend des immunosuppresseurs, une contraception efficace est nécessaire. Si vous avez un projet de grossesse, discutez-en avec l'équipe médicale responsable de la greffe avant d'arrêter votre contraception.

#### Comment m'organiser de façon à ne pas oublier mes médicaments ?

Il est très important de prendre votre traitement à heures fixes.

Vous pouvez programmer des alarmes (sur votre montre, votre téléphone portable...).

Vous pouvez aussi utiliser un pilulier.



Pour bien s'organiser avec son pilulier, il est conseillé de :

- Choisir un jour de la semaine pour préparer toutes les prises de la semaine
- N'avoir qu'un seul pilulier
- Ne pas sortir les médicaments de leur blister avant de les mettre dans le pilulier

#### Puis-je prendre d'autres médicaments ?

Les immunosuppresseurs interagissent avec beaucoup de médicaments. Certains médicaments peuvent modifier les taux sanguins des immunosuppresseurs, en les diminuant (= risque de rejet) ou au contraire en les augmentant (= risque d'effets toxiques).



Des aliments peuvent aussi déséquilibrer les immunosuppresseurs, comme le jus de pamplemousse, ainsi que des plantes comme le millepertuis.

Ne prenez pas un autre médicament sans interroger votre médecin ou votre pharmacien (même ceux obtenus sans ordonnance, ou à base de plantes).

Bibliographie - RCP des produits Théorique, Thésaurus des interactions médicamenteuses (ANSM)

## Annexe 13. Fiche informative destinée aux patients sur les autres médicaments (triptyque)

<p>Surtout je ne <b>double jamais la dose</b> pour rattraper les comprimés oubliés.</p> <p><u>Quels sont les effets indésirables ?</u></p> <p>Avec le ROVALCYTE® peuvent survenir :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des troubles digestifs (diarrhées, douleurs abdominales)</li> <li>- des modifications au niveau de votre analyse de sang (principalement diminution des globules blancs)</li> </ul> <p><b>Les comprimés ne doivent pas être cassés ni broyés.</b> En cas de contact avec la peau ou les muqueuses, lavez abondamment au savon et à l'eau.</p>	<p>Surtout je ne <b>double jamais la dose</b> pour rattraper le comprimé oublié.</p> <p><u>Quels sont les effets indésirables ?</u></p> <p>Avec le BACTRIM® peuvent survenir :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des troubles digestifs</li> <li>- des éruptions cutanées</li> <li>- des modifications au niveau de votre analyse de sang (diminution des plaquettes, diminution des globules blancs)</li> </ul>	<p><b>Les médicaments anti-infectieux</b></p> <p>Mes médicaments immunosuppresseurs diminuent mes défenses immunitaires, <b>mes risques de faire une infection sont donc augmentés.</b> Je prends des médicaments anti-infectieux pour prévenir certaines infections.</p> <p><b>BACTRIM FORTE®</b> (Sulfaméthoxazole + Triméthoprime)</p> <p><u>Comment agit mon médicament ?</u></p> <p>Le BACTRIM® est un antibiotique. Il prévient en particulier l'infection pulmonaire à Pneumocystis jirovecii.</p> <p>Il doit généralement être pris à vie.</p> <p><u>Comment dois-je prendre mon médicament ?</u></p> <p>Je prends un comprimé 3 fois par semaine les <b>lundi, mercredi et vendredi.</b> Je le prends de préférence pendant le repas.</p> <p><u>Que dois-je faire si je l'oublie ?</u></p> <p>Si je m'en rends compte dans la journée, je peux prendre le comprimé oublié. Sinon, j'attends la prise suivante.</p>
<p><b>Les autres médicaments</b></p> <p>D'autres médicaments peuvent être prescrits par mon médecin, pour lesquels il n'y a pas d'heures de prise aussi stricts qu'avec les immunosuppresseurs. Cependant, il est également important de les prendre régulièrement.</p> <p><b>Des médicaments qui protègent l'estomac</b></p> <p>Ils protègent la muqueuse de l'estomac et diminuent l'acidité gastrique.</p> <p><b>Des médicaments cardio-vasculaires</b></p> <p>Certains médicaments immunosuppresseurs peuvent faire augmenter la tension artérielle ou le taux de cholestérol.</p>	<p><b>ROVALCYTE®</b> (Valganciclovir)</p> <p><u>Comment agit mon médicament ?</u></p> <p>Le ROVALCYTE® est un antiviral, utilisé pour prévenir les infections par un virus : le CMV (cytomégalovirus).</p> <p><u>Comment dois-je prendre mon médicament ?</u></p> <p>Je prends <b>deux comprimés</b> tous les <b>matins</b> (de préférence pendant le repas).</p> <p><u>Que dois-je faire si je l'oublie ?</u></p> <p>Si je m'en rends compte dans la journée, je peux prendre les comprimés oubliés. Sinon, j'attends la prise suivante.</p>	<p><b>BACTRIM FORTE®</b> (Sulfaméthoxazole + Triméthoprime)</p> <p><u>Comment agit mon médicament ?</u></p> <p>Le BACTRIM® est un antibiotique. Il prévient en particulier l'infection pulmonaire à Pneumocystis jirovecii.</p> <p>Il doit généralement être pris à vie.</p> <p><u>Comment dois-je prendre mon médicament ?</u></p> <p>Je prends un comprimé 3 fois par semaine les <b>lundi, mercredi et vendredi.</b> Je le prends de préférence pendant le repas.</p> <p><u>Que dois-je faire si je l'oublie ?</u></p> <p>Si je m'en rends compte dans la journée, je peux prendre le comprimé oublié. Sinon, j'attends la prise suivante.</p>

## Le patient greffé pulmonaire : Les traitements associés aux immunosuppresseurs

### Information à l'attention des patients



Programme ETP « Mieux vivre ma vie de transplanté pulmonaire »

Document élaboré et validé par les pharmaciens du pôle  
 Produits de Santé  
 Tel : 05 57 65 64 65 - Fax : 05 57 65 64 59  
 Service des maladies respiratoires :  
 Secrétariat : 05 57 65 63 38  
 Service de pneumologie (O4) : 05 57 65 64 36  
 Consultation greffe : 05 57 65 60 51

Avenue de Magellan 33604 Pessac Cedex

douleurs, je demande conseil à mon médecin ou mon pharmacien.

Des médicaments que vous prenez avant la greffe

Par exemple, si vous avez une mucoviscidose, les extraits pancréatiques comme le CREON® seront poursuivis après la greffe.

Les immunosuppresseurs interagissent avec beaucoup de médicaments. Ne prenez pas un autre médicament sans interroger votre médecin ou votre pharmacien (même ceux obtenus sans ordonnance, ou à base de plantes).

Certains médicaments peuvent modifier les taux sanguins des immunosuppresseurs, en les diminuant (= risque de rejet) ou au contraire en les augmentant (= risque d'effets toxiques)

Des aliments peuvent aussi déséquilibrer les immunosuppresseurs, comme le jus de pamplemousse, ainsi que des plantes comme le millepertuis.

Commentaires :

Références : RCP des produits. Théorique. Thésaurus des interactions médicamenteuses (ANSM)

Des médicaments qui diminuent le taux de cholestérol ou qui diminuent la tension artérielle peuvent alors vous être prescrits.

ZITHROMAX® (Azithromycine)

Ce médicament peut même prescrit pour diminuer l'inflammation au niveau de mes poumons. Je prends un comprimé à 250 mg, 3 fois par semaine (les lundi, mercredi et vendredi).

Des médicaments qui diminuent l'anxiété

Des médicaments qui diminuent l'anxiété ou qui améliorent le moral peuvent aussi vous être prescrits. Il est important de prévenir le médecin qui assure le suivi de greffe quand un psychiatre ou votre médecin généraliste vous prescrit ce genre de traitement.

Des antibiotiques

En cas d'infection pulmonaire, ORL ou dentaire, votre médecin peut vous prescrire des antibiotiques. Certains antibiotiques interagissent avec vos immunosuppresseurs, il pourra alors être nécessaire de doser vos immunosuppresseurs pour vérifier qu'il n'y ait pas de risque de toxicité.

Des antidouleurs

Certains antidouleurs, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) comme l'ibuprofène (ADVIL®, NUROFEN®, ...) sont à éviter car ils sont toxiques pour le rein. Il est préférable d'utiliser un autre type d'antidouleur. En cas de



# Annexe 14. Fiche d'informations sur les immunosuppresseurs destinée aux médecins traitants



POUR PRODUITS DE SANTÉ  
PHARMACIE

Version 1  
Février 2016

<b>FICHE A DESTINATION DES MEDECINS GENERALISTES</b> <b>LIAISON VILLE-HOPITAL</b> <b>Association NEORAL® + CELLCEPT®/MYFORTIC®</b>		
Ciclosporine NEORAL® + Mycophénolate mofétil CELLCEPT® ou Mycophénolate sodique MYFORTIC®	Classe ATC : Immunosuppresseur	Votre patient : Greffé pulmonaire

**PARTIE 1 : les conseils associés aux immunosuppresseurs**



Conseils associés à la prise des immunosuppresseurs :		
NEORAL®	CELLCEPT®	MYFORTIC®
Peut être pris à jeun ou pendant les repas, mais toujours de la même façon et à la même heure, avec 12h d'intervalle entre les prises	Prendre pendant les repas, pour diminuer les troubles gastro-intestinaux	
Si oubli <6h : prendre la dose oubliée; sinon attendre la prise suivante	Si oubli <6h : prendre la dose oubliée; sinon attendre la prise suivante	
Si vomissements <1h après la prise : reprendre la dose, sinon attendre la prise suivante	Si vomissements <30 minutes après la prise : reprendre la dose, sinon attendre la prise suivante	Si vomissements <1h après la prise : reprendre la dose, sinon attendre la prise suivante

• Pour éviter une infection :  
 Hygiène des mains +++ (eau + savon)  
 Calendrier vaccinal à jour (attention : **vaccins vivants contre indiqués !**)  
 Éviter le contact avec des personnes/enfants infectés  
 • Penser à se protéger du soleil :  
 Éviter l'exposition entre 11h et 16h, utiliser une crème solaire à indice de protection élevé  
 • Ne pas laisser à la portée des enfants  
 Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.



Service des maladies respiratoires :  
 Secrétariat : 05 57 65 63 38  
 Service de pneumologie (G4) :  
 05 57 65 64 36  
 Consultation greffe : 05 57 65 60 51

**Rappel des conduites à tenir pour le patient :**

- En cas d'oubli : Prévenir le centre de transplantation lors de la prochaine consultation. Ne jamais doubler la dose dans le but de rattraper une dose manquée.
- En cas de fièvre (T° >38°C), de signes infectieux, de nausées, vomissements ou diarrhées persistant plus de 24 à 48h :

**Contactez immédiatement le pneumologue du centre de transplantation**

*Tout épisode infectieux peut être un signe de rejet, les signes cliniques du rejet étant non spécifiques*



**Suivi clinique et biologique**

- suivi de la tension artérielle
- NFS, ionogramme sanguin
- suivi de la fonction rénale (créatinémie)
- glycémie, bilan lipidique
- dosage des enzymes hépatiques et de la bilirubinémie
- dosage de la ciclosporinémie pour adapter les doses :  
 juste avant la prise du matin et 2h après la prise (10 et 12)  
 et dosage du mycophénolate



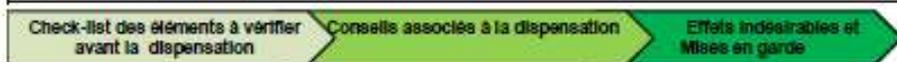


# Annexe 15. Fiche d'informations sur les immunosuppresseurs destinée aux pharmaciens d'officine

**FICHE A DESTINATION DES PHARMACIENS D'OFFICINE**  
**LIAISON VILLE-HOPITAL**  
Association PROGRAF®/ADVAGRAF®/ADOPORT® + CELLCEPT®/MYFORTIC®

Tacrolimus : PROGRAF®, ADVAGRAF®, ADOPORT® + Mycophénolate mofétil CELLCEPT® ou Mycophénolate sodique MYFORTIC®	Classe ATC : Immunosuppresseur	Votre patient : Greffé pulmonaire
--	-----------------------------------	--------------------------------------

**PARTIE 1 : DISPENSATION PHARMACEUTIQUE :**



**Check-list des éléments à vérifier avant la dispensation :**

- ✓ Absence de signes infectieux : frissons, toux, minomée, brûlures urinaires, diarrhée
- ✓ Accord de soins signé et contraception efficace pour les femmes en âge de procréer (CELLCEPT®/MYFORTIC® tératogène)
- ✓ Prescription initiale hospitalière semestrielle



**Conseils associés à la dispensation :**

PROGRAF®, ADOPORT®	ADVAGRAF®	CELLCEPT®	MYFORTIC®
Prendre à jeun, 1h avant ou 2 à 3h après un repas		Prendre pendant les repas, pour diminuer les troubles gastro-intestinaux	
Si oublié <8h : prendre la dose oubliée; sinon attendre la prise suivante, et ne pas doubler la dose	Si oublié <12h : prendre la dose oubliée; sinon attendre la prise suivante, et ne pas doubler la dose	Si oublié <8h : prendre la dose oubliée; sinon attendre la prise suivante et ne pas doubler la dose	
Si vomissements <30 min après la prise : reprendre la dose, sinon attendre la prise suivante	Si vomissements <1h après la prise : reprendre la dose, sinon attendre la prise suivante	Si vomissements <30 minutes après la prise : reprendre la dose, sinon attendre la prise suivante	Si vomissements <1h après la prise : reprendre la dose, sinon attendre la prise suivante
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pour éviter une infection : Hygiène des mains +++ (eau + savon) Calendrier vaccinal à jour (attention : <b>vaccins vivants contre indiqués !</b>) Éviter le contact avec des personnes/enfants infectés</li> <li>• Penser à se protéger du soleil : Éviter l'exposition entre 11h et 16h, utiliser une crème solaire à indice de protection élevé</li> <li>• Ne pas laisser à la portée des enfants</li> </ul> <p><i>Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.</i></p>			

**Effets indésirables**

<b>Tacrolimus :</b>
• tremblements, crampes
• insuffisance rénale
• hypertension artérielle
• hyperglycémie, diabète
• augmentation du risque d'infections
<b>Mycophénolate :</b>
• leucopénie, thrombopénie, troubles digestifs



**Mises en garde, contacter le médecin prescripteur si le patient présente :**

- ▶ Des signes d'infection
- ▶ Des signes de non observance
- ▶ Une ordonnance avec l'un des produits suivants (voir interactions médicamenteuses p2) :  
Médicaments Inducteurs/Inhibiteurs du CYP3A4



**PARTIE 2 : POUR EN SAVOIR PLUS ... :**

**Interactions**

**Le Tacrolimus est un substrat du CYP3A4, mais aussi inhibiteur du CYP3A4 et de la Pgp.**

Inhibiteurs enzymatiques : réduction de la toxicité de l'immunosuppresseur	Inducteurs enzymatiques : risque de rejet	Addition des effets toxiques	Augmentation de la toxicité du médicament associé
<b>Antibiotiques :</b> - <b>Macrolides :</b> erythromycine, clarithromycine, tétracycline - <b>Lincoamides :</b> ampicilline, amoxicilline, bacillazole - <b>Fluoroquinolones :</b> ciprofloxacine, lévofloxacine - <b>Antifongiques azolés :</b> itraconazole, voriconazole, isavuconazole, fluconazole - <b>Vancomycine</b> - <b>Inhibiteurs de protéase :</b> zalcitabine, didanosine, zalcitabine, didanosine, zalcitabine, didanosine	<b>Antibiotiques :</b> - Rifampicine, Rifabutine - Cloxaciline - Flavone, Méfloquine	<b>Médicaments néphrotoxiques :</b> - AINS - aminoglycosides, vancomycine, amphotéricine B - Méthotrexate	<b>Cardio vasculaire :</b> - Digoxine
<b>Cardio vasculaire :</b> - Amiodarone, sotalolol - Digoxine, Verapamil, Nicardipine	<b>Anticonvulsants :</b> - Carbamazépine - Phénytoïne, phénobarbital - Phénytoïne	<b>Chirurgie (avant et après la greffe) :</b> - Cyclosporine, sirolimus - Tacrolimus, sirolimus	
<b>Système digestif :</b> - Omeprazole, Lansoprazole	<b>Mitigateurs</b>		
<b>Autres :</b> - Siropental - Danazol			

**bleu :** association déconseillée  
**rouge :** association contre-indiquée  
**noir :** précautions d'emploi

L'efficacité du Mycophénolate est diminuée par les antiacides (GAVISCON®, MAALOX®...) ainsi que par les médicaments à base de charbon ou argile (CARBOLEVURE®, BEDELIX®...) => respecter un intervalle de 2h entre les prises.  
 Les fluoroquinolones peuvent aussi être susceptibles de diminuer les concentrations d'acide mycophénolique (risque de diminution d'efficacité)

**Suivi clinique et biologique**

- ▶ suivi de la tension artérielle
- ▶ NFS, Ionogramme sanguin
- ▶ suivi de la fonction rénale (créatinémie)
- ▶ glycémie, bilan lipidique
- ▶ dosage des enzymes hépatiques et de la bilirubinémie
- ▶ dosage sanguin du tacrolimus et du mycophénolate pour adapter les doses : juste avant la prise du matin

**Rappel des conduites à tenir :**

- En cas d'oubli : Prévenir le centre de transplantation lors de la prochaine consultation. Ne jamais doubler la dose dans le but de rattraper une dose manquée.
- En cas de fièvre (T° >38°C) ou de signes infectieux  
**Contactez immédiatement le pneumologue du centre de transplantation**
- En cas de nausées, vomissements ou diarrhées persistant plus de 24 à 48h : contacter votre centre de transplantation

Service des maladies respiratoires :  
 Secrétariat : 05 57 65 63 38  
 Service de pneumologie (G4) :  
 05 57 65 64 36  
 Consultation greffe : 05 57 65 60 51

**Programme ETP "Mieux vivre ma vie de transplanté pulmonaire"**

Document élaboré et validé par les pharmaciens du pôle Produits de Santé Tél : 05 57 85 64 95 - Fax : 05 57 85 64 50  
 Service de pneumologie Tél : 05 57 85 64 36 Avenue de Magellan 33804 Pessac Cedex



## Annexe 16. Questionnaire de satisfaction destiné aux patients



### QUESTIONNAIRE PATIENTS

#### Satisfaction vis-à-vis des entretiens pharmaceutiques

*Cette enquête est réalisée afin d'évaluer votre niveau de satisfaction vis-à-vis de l'entretien pharmaceutique qui a été réalisé et des fiches d'informations qui vous ont été remises. Grâce à votre expérience et à vos remarques, nous souhaitons améliorer ces outils.*

*Nous vous remercions par avance pour votre collaboration.*

#### 1. Comment évaluez-vous votre niveau de satisfaction concernant :

		Insatisfait (0 - 2.5)	Plutôt satisfait (2.5 - 5)	Satisfait (5 - 7.5)	Très satisfait (7.5 - 10)
<b>L'entretien que vous avez eu avec le pharmacien :</b>	Qualité des informations (discours adapté...)				
	Utilité des informations (réponse à mes questions)				
<b>Les outils utilisés (photos des médicaments, cartes situations) :</b>	Interactivité des outils				
	Utilité des informations				
<b>Le plan de prise des médicaments :</b>	Clarté et présentation				
	Utilité				
<b>Les fiches d'information sur vos médicaments :</b>	Clarté et présentation				
	Utilité (pour mieux comprendre mon traitement)				

#### 2. Pensez-vous que les informations données lors de l'atelier peuvent servir aux patients greffés dans leur vie quotidienne ?

Non pas du tout (0 - 2.5)     Oui mais insuffisant (2.5 - 5)     Oui en partie (5 - 7.5)     Oui tout à fait (7.5 - 10)

#### 3. Auriez-vous souhaité disposer de ces fiches d'information sur les médicaments juste après votre greffe ?

Oui                       Non



**4. Pensez-vous conserver/consulter ces fiches d'information sur vos médicaments ?**

Oui

Non

Si non, pourquoi ? .....  
.....  
.....

**5. Y a-t-il selon vous des informations manquantes qui pourraient être rajoutées sur les fiches, ou abordées au cours de l'entretien ?**

.....  
.....  
.....  
.....  
.....



## Annexe 17. Questionnaire de satisfaction destiné aux pharmaciens d'officine



### QUESTIONNAIRE DE SATISFACTION PHARMACIE D'OFFICINE

Votre patient a bénéficié d'une transplantation pulmonaire au CHU de Bordeaux. Cette enquête est réalisée afin d'évaluer l'intérêt pour les professionnels de santé exerçant en ville d'un lien ville/hôpital, que nous souhaitons mettre en place pour tous les nouveaux patients greffés pulmonaires. Nous vous remercions par avance pour votre collaboration.

1. Avez-vous déjà eu connaissance du lien ville-hôpital ?

Oui  Non

Si oui comment ? .....

2. Concernant la fiche d'information sur les Immunosuppresseurs que nous vous avons proposée, comment l'évaluez-vous ?

	Inatisfait (0 - 2.5)	Plutôt satisfait (2.5 - 5)	Satisfait (5 - 7.5)	Très satisfait (7.5 - 10)
La clarté des informations				
La pertinence et l'utilité des informations concernant :				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les conseils associés à la prise des Immunosuppresseurs</li> <li>• Les interactions, effets indésirables et contre-indications</li> </ul>				

3. Pensez-vous que les informations fournies puissent vous apporter une aide dans la prise en charge du patient ?

Non pas du tout (0-2.5)  Oui mais insuffisant (2.5-5)  Oui en partie (5 - 7.5)  Oui tout à fait (7.5-10)

Si non ou Insuffisant, pourquoi ? .....

4. Pensez-vous que ces informations pourraient vous être utiles pour répondre aux questions posées par le patient lors d'une dispensation ?

Non pas du tout (0-2.5)  Oui mais insuffisant (2.5-5)  Oui en partie (5 - 7.5)  Oui tout à fait (7.5-10)

Si non ou Insuffisant, pourquoi ? .....

5. Auriez-vous souhaité disposer de ces fiches lorsque votre patient est venu pour la première fois récupérer ses médicaments après sa transplantation ?  Oui  Non

Si non, pourquoi ? .....

6. Que faites-vous lorsque vous recevez des fiches d'informations sur des traitements spécifiques de certains de vos patients ?

Diffusion de l'information à toute l'équipe  Archivage des documents dans un dossier réservé au patient  
 Documents non conservés (pourquoi : ..... )  Autres (précisez) : .....

7. Avez-vous des remarques particulières (Informations manquantes, points à améliorer, propositions pour améliorer le relais ville-hôpital) ?

.....

Merci de nous renvoyer ce questionnaire par fax au 05 57 85 84 59 ou par mail à l'adresse suivante : [morgane.ledroit@chu-bordeaux.fr](mailto:morgane.ledroit@chu-bordeaux.fr)



## Annexe 18. Questionnaire de satisfaction destiné aux médecins traitants



### QUESTIONNAIRE DE SATISFACTION MEDECIN TRAITANT

*Votre patient a bénéficié d'une transplantation pulmonaire au CHU de Bordeaux. Cette enquête est réalisée afin d'évaluer l'intérêt pour les professionnels de santé exerçant en ville d'un lien ville/hôpital, que nous souhaitons mettre en place pour tous les nouveaux patients greffés pulmonaires. Nous vous remercions par avance pour votre collaboration.*

1. Avez-vous déjà eu connaissance du lien ville-hôpital ?  
 Oui  Non

Si oui comment ? .....

2. Concernant la fiche d'information sur les immunosuppresseurs que nous vous avons proposées, comment l'évaluez-vous ?

		Insatisfait (0 - 2.5)	Plutôt satisfait (2.5 - 5)	Satisfait (5 - 7.5)	Très satisfait (7.5 - 10)
La clarté des informations					
La pertinence et l'utilité des informations concernant :	+ Les conseils associés à la prise des immunosuppresseurs				
	+ Les interactions, effets indésirables et contre-indications				

3. Pensez-vous que les informations fournies puissent vous apporter une aide dans la prise en charge du patient ?

Oui tout à fait  Oui en partie  Oui mais insuffisant  Non pas du tout

Si non ou insuffisant, pourquoi ? .....

4. Pensez-vous que ces informations pourraient vous être utiles pour répondre aux questions posées par le patient lors d'une consultation ?

Oui tout à fait  Oui en partie  Oui mais insuffisant  Non pas du tout

Si non ou insuffisant, pourquoi ? .....

5. Auriez-vous souhaité disposer de ces fiches lorsque votre patient est venu vous consulter pour la première fois après sa transplantation ?  Oui  Non

Si non, pourquoi ? .....

6. Avez-vous des remarques particulières (Informations manquantes, points à améliorer, propositions pour améliorer le relais ville-hôpital) ?

.....  
 .....

Merci de nous renvoyer ce questionnaire par fax au 05 57 65 64 59 ou par mail à l'adresse suivante : [morgane.ledroit@chu-bordeaux.fr](mailto:morgane.ledroit@chu-bordeaux.fr)



## Annexe 19. Courrier de liaison avec le professionnel de santé

Pessac, le 20/05/2016

Votre patient, Mr M..... est suivi au CHU de Bordeaux pour la prise en charge et le suivi de sa transplantation pulmonaire.

Un programme d'éducation thérapeutique intitulé « Mieux vivre ma vie de transplanté pulmonaire » a été mis en place depuis le début de l'année 2016 par l'équipe du centre de transplantation du CHU de Bordeaux.

Dans le cadre de ce programme, coordonné par le Docteur Claire Dromer, un lien ville/hôpital est mis en place pour les nouveaux patients greffés pulmonaires. L'objectif de ce lien est d'informer les professionnels de santé référents du patient qui exercent en ville sur les traitements qui ont été mis en place suite à la greffe (modalités de suivi, principaux effets indésirables, conduites à tenir pour le patient...).

Dans le cadre d'une thèse pour l'obtention du diplôme d'Etat de docteur en pharmacie, nous évaluons auprès de patients greffés et de leurs professionnels de santé référents (médecin traitant, pharmacien) l'intérêt du lien ville/hôpital mis en place et la pertinence des outils proposés.

Pour cette évaluation, nous vous joignons un questionnaire de satisfaction.

Nous vous remercions par avance pour votre contribution et nous vous proposons de nous le retourner par fax au **05 57 65 64 59** ou par mail à l'adresse suivante : **[morgane.ledroit@chu-bordeaux.fr](mailto:morgane.ledroit@chu-bordeaux.fr)**.

Nous restons à votre disposition et vous prions de croire à l'assurance de nos sentiments confraternels.

Pharmacien référent

A. BERRONEAU

Interne en pharmacie

M. LEDROIT



## Serment de Galien

---

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

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





## **Intégration d'une conciliation de sortie avec lien ville/hôpital à un programme d'éducation thérapeutique destiné aux patients greffés pulmonaires**

Depuis le milieu des années 1980, la transplantation pulmonaire a connu un essor important, et une amélioration significative de ses résultats. Toutefois, le suivi des patients après la greffe nécessite une prise en charge rigoureuse et un traitement à vie, qui s'apparente à une nouvelle « maladie chronique ». Dans ce cadre, l'équipe du centre de transplantation du CHU de Bordeaux a souhaité mettre en place un programme d'éducation thérapeutique destiné aux patients venant de bénéficier d'une greffe pulmonaire. Les objectifs des différents ateliers créés au sein du programme sont de permettre aux patients de mieux vivre au quotidien avec leur pathologie et leur traitement, et de leur donner tous les outils pour réagir au mieux face à des situations à risque. L'intégration d'une conciliation de sortie avec lien ville/hôpital à destination des professionnels de santé prenant en charge les patients greffés en ville (pharmaciens d'officine, médecins traitants) contribue à la sécurisation du parcours de ces patients polymédiqués et particulièrement à risque d'iatrogénie médicamenteuse. Ce travail rapporte les différentes actions menées pour accompagner les patients dans la gestion de leur traitement (création d'ateliers centrés sur les médicaments et d'outils éducatifs) et faire le lien avec les professionnels de santé en ville (diffusion de fiches de liaison ville/hôpital et de fiches informatives sur les immunosuppresseurs), dans l'objectif de réduire au maximum le risque d'erreurs liées aux médicaments. Enfin, afin de valider les outils créés, ils ont été évalués par des patients greffés depuis plusieurs années et leurs professionnels de santé référents.

Mots-clés : transplantation pulmonaire, éducation thérapeutique, conciliation de sortie, lien ville/hôpital

## **Integration of medication reconciliation at discharge to a therapeutic patient education program for lung transplant recipients**

Since the mid-1980s, lung transplantation has experienced a significant expansion and improvement in results. However, patient follow-up after transplantation requires careful care and lifelong treatment, which is comparable to a "new chronic disease". In this context, the transplantation center team of Bordeaux University hospital intended to create a therapeutic patient education program for lung transplant recipients. The aims of the different workshops created within the program are to help patients cope with the disease and the resulting treatments in their everyday lives, and give them the tools they need to recognize risk situations and how to react to them. The integration of medication reconciliation at discharge with a connection between hospital and community healthcare professionals that take care of the patient (community pharmacists, general practitioners) contributes to securing these patients care pathway. It is all the more important as these patients have numerous treatments and are at risk of drug-related iatrogenia. This study relates the different actions carried out to help patients managing their treatment (creation of workshops and educational tools focused on the treatments) and to make a connection with the community healthcare professionals (distribution of leaflets about the immunosuppressive treatments), in order to reduce the risk of medication errors. Finally, in order to validate the educational tools that were elaborated, they were evaluated by patients who had been transplanted a few years ago and by their referring healthcare professionals.

Keywords : lung transplantation, therapeutic patient education, medication reconciliation at discharge, communication between hospital and community healthcare professionals

