

**Université de Limoges
Faculté de Pharmacie**

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement
le 13 septembre 2019
par

Anaïs BONNEAU

née le 23 janvier 1993, à Périgueux (24)

**Place du pharmacien d'officine dans le parcours de soins
du patient transplanté**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Nicolas PICARD

Président

M^{me} le Docteur Caroline MONCHAUD

Directrice

M. le Professeur Franck SAINT MARCOUX

Juge

M^{me} le Docteur Claire VILLENEUVE

Membre invité

M^{me} le Docteur Annette DONADIEU

Membre invité



Université de Limoges
Faculté de Pharmacie

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement
le 13 septembre 2019
par

Anaïs BONNEAU

née le 23 janvier 1993, à Périgueux (24)

**Place du pharmacien d'officine dans le parcours de soins
du patient transplanté**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Nicolas PICARD

M^{me} le Docteur Caroline MONCHAUD

M. le Professeur Franck SAINT-MARCOUX

M^{me} le Docteur Claire VILLENEUVE

M^{me} le Docteur Annette DONADIEU

Président

Directrice

Juge

Membre invité

Membre invité



Liste des enseignants

Le 1^{er} novembre 2018

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	HÉMATOLOGIE (du 01.11.2018 au 31.10.2019)
JOST Jérémy	PHARMACIE CLINIQUE (du 01.11.2018 au 31.10.2019)

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE



BÉGAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTRÔLE DU MÉDICAMENT
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLÉDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSÉE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FABRE Gabin	SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET INGÉNIERIE APPLIQUÉE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LAVERDET-POUCH Betty	PHARMACIE GALÉNIQUE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE (jusqu'au 31.01.2019)
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALÉNIQUE – BIOMATÉRIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE



ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

BOUDOT Clotilde

MICROBIOLOGIE
(du 01.09.2018 au 31.08.2019)

RIOUX Benjamin

CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
(du 01.09.2018 au 31.08.2019)

PROFESSEUR CERTIFIÉ

VERCELLIN Karen

ANGLAIS

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques

(jusqu'au 30/09/2019)

DREYFUSS Gilles

(jusqu'au 30/09/2019)

MOESCH Christian

(jusqu'au 01.01.2019)



Remerciements

A mon président de jury, Monsieur le Professeur Nicolas Picard,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse et de vous intéresser à mon travail. Merci pour l'ensemble de votre enseignement tout au long de mon cursus, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude.

A ma directrice de thèse, Madame le Docteur Caroline Monchaud,

Je vous remercie d'avoir accepté d'encadrer cette thèse. Merci pour votre disponibilité, votre investissement et surtout votre bienveillance. Tous vos conseils et encouragements m'ont permis d'avancer et d'arriver au bout de cette thèse. J'espère que vous êtes fière du travail accompli et que vous y trouverez ma profonde reconnaissance pour tout ce que vous m'avais apporté.

Aux membres de mon jury, Monsieur le Professeur Franck Saint-Marcoux, Madame le Docteur Claire Villeneuve et Madame le Docteur Annette Donadieu,

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger au sein de mon jury et de l'honneur que vous me faites en ayant pris du temps pour lire et juger ce travail.

Je tiens à remercier particulièrement Madame Annette Donadieu, mon maître de stage depuis le début de mon cursus. Merci de m'avoir fait découvrir ce métier et pour tout ce que vous m'avez appris. C'est un réel plaisir et honneur de travailler à vos côtés et votre présence dans ce jury est aujourd'hui une évidence.

A mes parents et à mon frère,

Un merci n'est pas assez grand pour vous témoigner toute ma reconnaissance. Vous m'avez permis d'étudier dans les meilleures conditions qui soit et même si ça n'a pas été facile tous les jours, vous m'avez toujours encouragée et soutenue. Tout ça c'est grâce à vous, cette réussite est aussi la vôtre. Avec tout mon amour.

Merci à mon petit frère, même si on se bagarre tout le temps, je serai toujours là pour toi.

A toute ma famille,

Merci pour vos encouragements. C'est une chance de faire partie d'une si grande famille. Je garde une pensée pour ceux qui ne sont plus là.

A mes meilleures amies, Annabel, Cynthia, Marine et Mélanie,

On forme une sacrée équipe et j'espère que l'on ira encore très loin. Merci pour tous ces moments inoubliables, pour votre folie et votre amitié sans limites. Vous êtes des personnes merveilleuses.



A mes amis de la faculté, Lauriane, Caro, Jérémy, Etienne, Noémie, Florian, Justine, et tous les autres,

Merci pour ces six belles années d'études passées à vos côtés. Il y aura eu beaucoup de travail et de stress mais surtout, je n'oublierai pas tous ces moments de joie, de rire et de fête partagés. On a quand même passée de sacrées soirées ! J'espère que l'on continuera à se voir régulièrement.

Un petit mot spécial pour Lauriane et Caro, nous avons tissées des liens forts et toutes ces années n'auraient pas été les mêmes sans vous. Vous êtes mes plus belles rencontres, merci pour tout.

A toute l'équipe de La Pharmacie de Nontron,

Un immense merci à cette joyeuse bande, vous m'avez accueillie à bras ouverts et j'ai trouvé en chacun de vous un énorme soutien et de belles qualités humaines. C'est toujours un plaisir de travailler avec vous, je ne sais pas ce que l'avenir réserve mais ce qui est sûr c'est que je ne vous oublierai pas. Mention spéciale pour Séverine, tu m'auras tellement appris.

A tous les pharmaciens qui ont participé à l'enquête, aux syndicats de pharmaciens et aux grossistes répartiteurs qui ont diffusé l'enquête,

Merci d'avoir accordé du temps à mon travail.



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

Liste des enseignants.....	4
Remerciements	7
Droits d’auteurs	9
Table des matières.....	10
Table des illustrations.....	12
Table des tableaux	14
Liste des abréviations.....	15
Introduction	17
I. La transplantation d’organe solide.....	19
I.1. Généralités	19
I.2. Epidémiologie de la transplantation en France.....	19
I.3. Etiologies des différentes greffes en France	21
II. Le rejet de greffe	22
II.1. Les différents types de rejet.....	22
II.2. Mécanismes cellulaires et moléculaires du rejet de greffe.....	24
II.2.1. Déclenchement de la réponse immunitaire par présentation d’antigènes	24
II.2.2. Signaux moléculaires de l’activation des lymphocytes T.....	25
III. Les immunosuppresseurs.....	27
III.1. Mécanismes d’action et indications des immunosuppresseurs.....	28
III.1.1. Les anticorps anti lymphocytaires.....	28
III.1.2. Les inhibiteurs de la médiation cellulaire	30
III.1.3. Les inhibiteurs de la synthèse d’ADN ou antimétabolites.....	33
III.2. Modalités pratiques d’administration	35
III.2.1. Anticorps anti-lymphocytaires.....	35
III.2.2. Inhibiteurs de la médiation cellulaire	36
III.2.3. Antimétabolites : le mycophénolate	40
III.3. Pharmacocinétique et suivi thérapeutique pharmacologique (STP).....	42
III.3.1. Anticalcineurines	42
III.3.2. Inhibiteurs de la mTOR.....	46
III.3.3. Antimétabolites : le mycophénolate	48
III.4. Interactions médicamenteuses.....	50
III.4.1. Interactions médicamenteuses avec les corticoïdes	50
III.4.2. Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de la calcineurine.....	52
III.4.3. Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de la mTOR	52
III.4.4. Interactions médicamenteuses avec le mycophénolate	53
III.5. Effets indésirables des immunosuppresseurs	53
III.5.1. Effets indésirables communs des immunosuppresseurs.....	53
III.5.2. Effets indésirables spécifiques des immunosuppresseurs	56
IV. Eléments d’approche du patient transplanté à l’officine.....	62
IV.1. Parcours de soins des patients depuis la loi HPST.....	62
IV.1.1. Les nouvelles missions du pharmacien	62
IV.1.2. L’éducation thérapeutique du patient (ETP)	62
IV.2. Accompagnement pharmaceutique du patient transplanté	63



IV.2.1. Lien ville-hôpital	63
IV.2.2. Appropriation du traitement et de la greffe par le patient	63
IV.3. Sécurisation du traitement	69
IV.3.1. Détection des effets indésirables.....	69
IV.3.2. Automédication et détection des interactions médicamenteuses.....	70
IV.3.3. Prévention du risque infectieux et carcinologique.....	71
IV.3.4. Grossesse.....	73
V. Enquête auprès des pharmaciens d'officine de la région Limousin	75
V.1. Contexte et objectifs	75
V.2. Méthode	75
V.2.1. Préparation du questionnaire	75
V.2.2. Diffusion du questionnaire.....	76
V.3. Résultats de l'enquête	76
V.3.1. Echéances et questionnaires collectés.....	76
V.3.2. Réponses aux questions	77
V.4. Discussion	90
V.5. Conclusions et perspectives	96
V.5.1. Formations et informations.....	96
V.5.2. Parcours de soins	97
V.5.3. Education thérapeutique du patient.....	98
Conclusion	99
Références bibliographiques	100
Annexes	112
Annexe 1. Traitement par mycophénolate : Formulaire d'accord de soins des patientes susceptibles de procréer.....	113
Annexe 2. Plaquette informative sur les bénéfices de l'activité physique après transplantation rénale – Astellas	114
Annexe 3. Questionnaire de Morisky-Girerd pour évaluation de l'observance – Ameli.fr	115
Annexe 4. Questionnaire diffusé aux officines de la région Limousin	116
Annexe 5. Classification internationale anatomique, thérapeutique et chimique de l'OMS.....	121
Serment de Galien	122



Table des illustrations

Figure 1 : Répartition territoriale des équipes de greffe d'organe adultes	20
Figure 2 : Survie du greffon rénal selon la période de greffe.....	27
Figure 3 : Sites d'action des médicaments immunosuppresseurs utilisés en transplantation au niveau des trois signaux de la réponse immunitaire (22)	28
Figure 4 : Métabolisme, élimination et cycle entéro-hépatique du mycophénolate mofétil (MMF) (79).....	49
Figure 5 : Mécanismes physiopathologiques de l'hypertension et la néphrotoxicité induits par les inhibiteurs de la calcineurine (CNI) (113).....	58
Figure 6 : Carte de recommandations de voyage par pays en fonction du risque de fièvre jaune (137)	68
Figure 7 : Principe de l'immunité de groupe - exemple avec la rougeole (140)	72
Figure 8 : Description du nombre de questionnaires exploités dans le cadre de l'enquête.....	77
Figure 9 : Répartition des répondants par tranche d'âge (A) et par ancienneté de diplôme (B).....	78
Figure 10 : Répartition des pharmaciens répondants en fonction du département d'exercice	78
Figure 11 : Niveau de confiance des pharmaciens répondants lors du conseil aux patients transplantés	81
Figure 12 : Niveau de connaissance estimé des pharmaciens sur les immunosuppresseurs en fonction de leur niveau de confiance pour le conseil au comptoir des patients transplantés	81
Figure 13 : Niveau de confiance et de connaissance sur les immunosuppresseurs des pharmaciens répondants en fonction de leur tranche d'âge	82
Figure 14 : Nombre de pharmaciens ayant détecté des IM et immunosuppresseurs impliqués.....	83
Figure 15 : Nombre de pharmaciens sollicités par des patients transplantés d'organes pour de l'automédication	84
Figure 16 : Thèmes de sollicitations des patients transplantés auprès des pharmaciens d'officine interrogés	85
Figure 17 : Niveau de confiance au comptoir (A) et de connaissance sur les immunosuppresseurs (B) des pharmaciens ayant déclaré que leurs patients transplantés ne sont pas suffisamment informés sur leurs immunosuppresseurs	86
Figure 18 : Thèmes les plus importants à aborder avec les patients transplantés à l'officine selon les pharmaciens interrogés	87
Figure 19 : Page d'accueil de la Base de Données Publique Des Médicaments en ligne (145)	87



Figure 20 : Nombre de pharmaciens répondants formés à l'éducation thérapeutique en fonction de leur tranche d'âge	88
Figure 21 : Informations utiles à propos des patients transplantés de l'officine selon les pharmaciens interrogés	89
Figure 22 : Nombre et pourcentage de réponses sur le lien estimé entre le service hospitalier en charge du suivi des patients transplantés et l'officine	89
Figure 23 : Densité pharmaceutique par habitant (titulaires + adjoints + intérim) en Nouvelle-Aquitaine en 2018.....	90
Figure 24 : Différences entre le dossier pharmaceutique et le dossier médical partagé (150)	95



Table des tableaux

Tableau 1 : Evolution du nombre de greffes d'organes effectuées de 2008 à 2017	20
Tableau 2 : C ₀ de ciclosporine recommandée en fonction de l'organe greffé et du délai post-greffe (52)	45
Tableau 3 : C ₀ de tacrolimus recommandée en fonction du type de transplantation, de la stratégie immunosuppressive et du délai post-transplantation (68)	46
Tableau 4 : Zone d'implantation, taille des équipes, nombre de pharmaciens au sein de l'officine et nombre de patients greffés en fonction du département	79
Tableau 5 : Nombre de répondants estimant la dispensation fréquente pour chaque immunosuppresseur	83



Liste des abréviations

ABO	Antigènes de groupe sanguin
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS	Agence Régionale de Santé
AUC	Area Under the Curve (aire sous la courbe)
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CMV	CytoMégaloVirus
CNI	Calcineurin Inhibitor (Inhibiteur de la calcineurine)
CPA	Cellules Présentatrices d'Antigènes
CRPV	Centre Régional de PharmacoVigilance
CYP	Cytochrome P450
DMP	Dossier Médical Partagé
DP	Dossier Pharmaceutique
EBV	Epstein-Barr Virus
ETP	Education Thérapeutique du Patient
GMP	Guanosine Mono-Phosphate
GRE	Glucocorticoids Responsive Elements
HAS	Haute Autorité de Santé
HLA	Human Leukocyte Antigen
HPST	Hôpital, Patients, Santé et Territoire
HPV	PapillomaVirus Humain
Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukine
IM	Interaction Médicamenteuse
IMP	Inosine Mono-Phosphate
IMPDH	Inosine Mono-Phosphate DésHydrogénase
IRC	Insuffisance Rénale Chronique
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
IV	Intra-Veineux



LT	Lymphocyte T
MMF	Mycophénolate Mofétil
MPA	Acide Mycophénolique
MPAG	7-O-MPA-Glucuronide
MPS	Mycophénolate Sodique
mTor	Mammalian Target Of Rapamycine
NF-ATc	Nuclear Factor of Activated T Cell
NFS	Numération de la Formule Sanguine
NODAT	New Onset Diabetes After Transplantation
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OTC	Over The Counter
PCR	Polymerase Chain Reaction
P-gp	P-glycoprotéine
PTLD	Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorder
RCP	Résumé des Caractéristiques Produit
SIDA	Syndrome d'Immuno-Déficience Acquise
STP	Suivi Thérapeutique Pharmacologique
TCR	T-Cell Receptor
UGT	UDP-Glucuronyl-Transférase
UV	Ultra Violet
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor



Introduction

La transplantation d'organe est une technique médicale pratiquée en dernier recours pour des patients souffrant d'une défaillance grave d'un organe vital conduisant à la perte irréversible de sa fonction. Le vieillissement de la population et l'accroissement des maladies chroniques a aujourd'hui conduit à une augmentation des indications de greffe. Ainsi, le nombre de patients sur liste d'attente est en constante augmentation. En France, en 2017, plus de 23 000 patients étaient en attente d'une greffe d'organe. Cette même année, c'est plus de 6100 organes qui ont été greffés. Depuis les années 1950, la transplantation a connu des avancées majeures permettant aujourd'hui une nette amélioration de la survie à long terme. Malgré tout, la transplantation reste une intervention lourde et la survie après transplantation est conditionnée, entre autres, par la survenue d'épisodes de rejet aigu et par les phénomènes de rejet chronique.

Le risque de rejet est maîtrisé grâce à l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur qui doit être pris à vie par les patients transplantés. Toutefois, ce traitement n'est pas sans conséquences car il engendre une baisse importante de l'immunité générale du patient, l'exposant à un risque accru d'infections et de cancers. De plus, les immunosuppresseurs sont des pourvoyeurs de nombreux effets indésirables tels que des tremblements, des troubles digestifs ou encore du diabète. Les propriétés de ces médicaments imposent aux patients transplantés un certain nombre de contraintes telles que la prise à heures régulières, la limitation de l'automédication, des précautions d'hygiène particulières, la protection solaire. Au total, les effets indésirables et les contraintes associés à la prise de médicaments immunosuppresseurs peuvent largement impacter le quotidien des patients transplantés.

Depuis la loi HPST de 2009, le pharmacien d'officine a vu sa place renforcée dans le parcours de soins des patients atteints de maladie chronique. De nouvelles missions lui ont été attribuées, lui permettant de s'impliquer davantage auprès des patients, que ce soit en matière de prévention, de dépistage ou encore avec la possibilité de pratiquer l'éducation thérapeutique. Par sa connaissance pharmaceutique, le pharmacien tient un rôle important auprès des patients transplantés et son intervention, en étroite collaboration avec les autres professionnels de santé, permet un accompagnement de qualité. En effet, le retentissement important d'une transplantation dans la vie des patients mais aussi de leur entourage justifie un accompagnement étroit, afin d'assurer les meilleures chances de réussite à la greffe et une bonne qualité de vie. La coordination et la communication entre les professionnels de santé de ville et l'hôpital sont des enjeux importants dans la construction d'un parcours de soins cohérent et adapté.

Dans ce contexte, nous avons réalisé une enquête auprès des pharmaciens officinaux de la région Limousin, dans le but de caractériser leurs perceptions par rapport à l'accompagnement des patients transplantés, et de dresser un panorama de leurs pratiques au comptoir et du lien qu'ils établissent avec les services hospitaliers des patients transplantés qu'ils suivent.



Après avoir abordé les généralités sur la transplantation d'organes solides en France dans une première partie et les principes du rejet de greffe dans une seconde partie, nous présenterons les thérapeutiques immunosuppressives existantes. Le rôle du pharmacien d'officine dans le parcours de soins des patients sera ensuite détaillé et nous verrons comment il peut s'impliquer spécifiquement dans celui des patients transplantés. Pour terminer, nous présenterons puis discuterons les résultats de l'enquête réalisée auprès des pharmaciens d'officine de la région Limousin.



I. La transplantation d'organe solide

I.1. Généralités

Une transplantation (ou greffe) est une opération chirurgicale dont le but est de remplacer un organe « malade » par un organe « sain » appelé greffon et provenant d'un donneur vivant ou décédé. La transplantation d'organe est le seul traitement de certaines maladies arrivant à un stade terminal avec défaillance d'un organe vital (cœur, reins, poumons, foie, pancréas).

L'histoire de la transplantation remonte à de nombreuses années mais a connu un essor important au XX^e siècle. C'est au cours des années 1950 que l'on assiste aux premiers succès de greffes rénales durables, notamment grâce aux travaux de Jean Dausset sur le système HLA. Depuis ces années, la transplantation d'organe est une technique de mieux en mieux maîtrisée ayant connu de nombreux progrès et des avancées majeures, tant sur le plan chirurgical que dans l'utilisation des immunosuppresseurs, permettant une nette amélioration de la survie à long terme.

En France, le don d'organe est basé sur trois principes émanant de la loi Caillavet du 22 décembre 1976 (1) : la gratuité du don, l'anonymat entre le donneur et le receveur et le consentement présumé. Ce dernier principe a été réaffirmé récemment par la loi du 26 janvier 2016 (2) (3). Le consentement présumé évoque le fait que toute personne peut devenir donneur d'organes et de tissus sauf si elle a exprimé de son vivant son refus de prélèvement. Pour cela, il faut s'inscrire sur le registre national des refus qui est reconnu comme le moyen principal, mais non exclusif, d'expression de refus de prélèvement. (4)

D'un point de vue administratif, c'est l'Agence de la Biomédecine qui coordonne l'activité de transplantation pour laquelle elle gère de nombreuses missions, parmi lesquelles : gestion de la liste nationale d'attente de greffe et du registre national des refus ; coordination des prélèvements d'organes, de la répartition et l'attribution des greffons ; mise en œuvre des dispositifs de biovigilance ; campagnes visant le public. (5)

I.2. Epidémiologie de la transplantation en France

L'activité de transplantation en France n'a cessé de progresser au fil des années, d'une part grâce aux progrès et aux résultats des travaux de recherche qui ont permis d'élargir les indications de greffe, d'autre part en raison du vieillissement de la population et donc de la croissance des pathologies pouvant nécessiter le remplacement d'un organe vital.

Le dernier rapport annuel de l'Agence de la Biomédecine fait état de 6105 greffes d'organes réalisées en France en 2017, ce qui représente une augmentation de 3,5% par rapport à l'année 2016 (Tableau 1). Malgré tout, la liste d'attente de greffe ne cesse de s'allonger, avec 23 828 patients en attente d'un organe en 2017. Les greffons provenaient de donneurs décédés dans environ 90% des cas alors que 629 greffes ont été réalisées grâce à des donneurs vivants (rein et foie). (6)



Tableau 1 : Evolution du nombre de greffes d'organes effectuées de 2008 à 2017

Source : Agence de la Biomédecine (7)

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Coeur	360	359	356	398	397	410	423	471	477	467
Coeur-poumons	19	21	19	12	20	11	13	8	13	6
Foie	1011 (10)	1047 (12)	1092 (17)	1164 (14)	1161 (9)	1241 (13)	1280 (12)	1355 (15)	1322 (5)	1374 (18)
Intestin	13	7	9	10	7	3	3	3	3	2
Pancréas	84	89	96	73	72	85	79	78	90	96
Poumon	196	231	244	312	322	299	327	345	371	378
Rein	2937 (222)	2826 (223)	2893 (283)	2976 (302)	3044 (357)	3074 (401)	3232 (514)	3486 (547)	3615 (576)	3782 (611)
Total	4620 (232)	4580 (235)	4709 (300)	4945 (316)	5023 (366)	5123 (414)	5357 (526)	5746 (562)	5891 (581)	6105 (629)

() : dont donneurs vivants hors dominos.
Données extraites de CRISTAL le 05/03/2018

Les greffes d'organe solide pratiquées en France concernent les reins, le foie, les poumons, le cœur, le pancréas et l'intestin. Les centres de greffe qui pratiquent ces types de transplantation sont répartis sur tout le territoire (Figure 1).



Figure 1 : Répartition territoriale des équipes de greffe d'organe adultes

Source : Agence de la Biomédecine 2017 (7)



I.3. Etiologies des différentes greffes en France

L'essentiel de l'activité de transplantation en France repose sur les greffes de rein, de foie, de cœur et de poumon. Les indications de ces transplantations sont diverses en fonction du type d'organe greffé. Ainsi dans son rapport publié annuellement, l'Agence de la Biomédecine expose les principales étiologies conduisant à proposer comme traitement de dernier recours la greffe de l'organe solide concerné. (7)

Les transplantations rénales sont les plus fréquentes : 3782 greffes ont été réalisées en 2017 (Tableau 1). Elles représentent le traitement de l'insuffisance rénale chronique (IRC) au stade terminal, pour des patients qui subissent déjà plusieurs séances de dialyse par semaine ou pour lesquels la dialyse est imminente. Les principales étiologies (maladies rénales primitives) d'insuffisance rénale chronique justifiant l'inscription sur la liste d'attente de greffe sont les glomérulonéphrites chroniques (environ 20% des patients nouvellement inscrits en 2017). Une part significative (17%) des nouveaux inscrits sur la liste d'attente souffrent d'insuffisance rénale au stade terminal dont la cause est « inconnue ou indéterminée ». Ceci est lié au fait que de nombreux malades ne bénéficient pas d'une prise en charge néphrologique précoce et sont pris en charge alors que leur maladie rénale est déjà à son stade terminal. Enfin, citons parmi les étiologies les plus fréquentes le diabète de type 2 et, en moindre proportion, le diabète de type 1. (7)

Les transplantations hépatiques suivent les greffes rénales en termes de fréquence avec 1374 greffes pratiquées en 2017 (Tableau 1). Depuis maintenant plusieurs années, le carcinome hépatocellulaire est la principale indication des greffes de foie avec une part croissante de nouveaux inscrits sur liste d'attente (32% en 2017). Viennent ensuite des transplantations faisant suite à des pathologies métaboliques, des hépatites fulminantes ou encore des retransplantations. La part des greffes pour cirrhoses due aux hépatites virales a aujourd'hui largement diminué grâce notamment à l'avènement des nouveaux traitements antiviraux d'action directe contre le virus de l'hépatite C. Toutefois, le contexte de greffe hépatique rassemble souvent de multiples indications ou comorbidités. (7)

En 2017, le nombre de transplantations cardiaques s'est élevé à 467 en France (Tableau 1). La majorité des patients greffés présentent une cardiomyopathie dilatée (46%) ou une cardiopathie ischémique (maladie coronarienne, 32%). La greffe cardiaque ainsi que la greffe cardio-pulmonaire sont les seules pour lesquelles les nouveaux inscrits sur la liste d'attente diminuent. (7)

Enfin, 378 greffes de poumons ont eu lieu en 2017 et contrairement à la greffe cardiaque ou la greffe cardio-pulmonaire, la liste de nouveaux inscrits en attente d'une greffe pulmonaire a augmenté de 18% par rapport à 2016. Les principales indications de greffe pulmonaire sont l'emphysème et la broncho-pneumopathie chronique obstructive (32% des nouveaux inscrits), la fibrose pulmonaire (26%) et la mucoviscidose (19%). Seuls 6 patients ont bénéficié d'une greffe cardio-pulmonaire en 2017. Cette double transplantation concerne des patients qui souffrent pour la plupart d'hypertension artérielle pulmonaire. (7)

Les greffes d'intestin et de pancréas sont quant à elles bien plus rares et ne seront pas évoquées ici.



II. Le rejet de greffe

La réponse immunitaire correspond à la réaction coordonnée des cellules et molécules du système immunitaire contre des germes ou des corps étrangers à l'organisme, dans le but de le défendre. (8) Le greffon représente un corps étranger et est reconnu comme tel par le système immunitaire du receveur. Dans ce contexte, le risque de rejet du greffon par activation du système immunitaire constitue l'un des principaux obstacles au succès d'une transplantation. De manière générale, plus la compatibilité immunologique entre le donneur et le receveur est bonne et moins le risque de rejet est important.

II.1. Les différents types de rejet

Le rejet de greffe correspond à une réaction immunologique contre les antigènes du greffon par action des lymphocytes et des anticorps du receveur. Il en résulte un ensemble de réactions cytotoxiques et inflammatoires qui endommagent le greffon.

Les différents mécanismes effecteurs de l'immunité acquise sont à l'origine de trois types de rejets :

- **Rejet hyperaigu**

Le rejet hyperaigu survient dans les minutes qui suivent l'acte chirurgical et conduit à un infarctus du greffon. Il est le résultat de la préexistence d'anticorps qui réagissent contre l'organe en se liant à l'endothélium vasculaire du greffon, générant l'activation du complément et des facteurs de la coagulation, ce qui provoque une thrombose des vaisseaux, la perte d'irrigation du tissu et sa nécrose. Lors d'un rejet hyperaigu, il n'existe pas d'infiltration cellulaire au niveau du greffon.

Les anticorps préexistants chez le receveur peuvent être de deux sortes :

- Des anticorps dits « naturels » de la classe des immunoglobulines M dirigés contre des antigènes ABO de groupe sanguin présents à la surface des cellules endothéliales,
- Des anticorps acquis et spécifiques qui réagissent contre les molécules du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) de classe I du greffon. La présence de ces anticorps est induite par des situations immunogènes telles que la transfusion sanguine, la grossesse ou une précédente transplantation.

Ce type de rejet ne survient que très rarement car la compatibilité des groupes sanguins entre le donneur et le receveur est étroitement vérifiée. Un test sérologique appelé *cross-match* est réalisé systématiquement avant toute transplantation pour détecter la présence d'anticorps anti-HLA préexistants chez le receveur. (8) (9) Le système HLA (Human Leukocyte Antigen) correspond à la « carte d'identité génétique » de chaque individu et un typage HLA doit être réalisé chez le donneur et le receveur. Le *cross-match* consiste à mettre en contact le sérum du receveur avec les lymphocytes du donneur afin de rechercher des anticorps spécifiques du receveur dirigés spécifiquement contre le système HLA du donneur. Deux individus sont compatibles quand leur système HLA respectif sont suffisamment proches pour que la réaction immunitaire déclenchée chez le receveur puisse être maîtrisée par la prise d'immunosuppresseurs. Un *cross-match* positif contre-indique la greffe.



- **Rejet aigu**

Le rejet aigu survient plus tard après la transplantation, de quelques jours à quelques semaines, le temps du développement de l'immunité dirigée contre le greffon. Les trois premiers mois post-transplantation sont particulièrement à risque puis la probabilité de survenue d'un rejet diminue au fil du temps. L'immunosuppression permet de prévenir ce type de rejet dont la fréquence a diminué grâce à l'individualisation des traitements immunosuppresseurs à chaque patient. D'après une étude de *Tanriover et al.*, un peu plus de 10% des patients ayant reçu une greffe rénale, au cours de l'année 2012 aux Etats-Unis et traités avec du tacrolimus et du mycophénolate, ont connu un épisode de rejet aigu au cours de la première année post-greffe (10). Dans une étude de 2017 portant sur la transplantation hépatique, deux cohortes de patients ont été étudiées. Dans la première cohorte, constituée de patients greffés entre 2003 et 2014 grâce à des donneurs vivants, 23,6% ont subi au moins un épisode de rejet aigu au cours de la première année post-greffe. Par comparaison, la deuxième étude basée sur le registre scientifique des patients transplantés aux Etats-Unis pour n'importe quel type de donneur, rapporte que seulement 13,2% des patients greffés entre 2005 et 2013 ont connu ce type d'évènement dans leur première année de greffe (11). Enfin, dans son dernier registre de l'année 2018, la société internationale pour la transplantation cardiaque et pulmonaire mentionne que 24,1% des patients greffés du cœur entre 2010 et 2015 ont subi au moins un épisode de rejet aigu au cours de la première année post-greffe. Ce chiffre s'élève à 27,3% pour des greffés pulmonaires entre 2004 et 2017 (12).

Le rejet aigu a d'abord une composante cellulaire qui met en jeu principalement les lymphocytes T du receveur qui reconnaissent les antigènes allogéniques du donneur. Les lymphocytes T sont activés par présentation directe ou indirecte des cellules du donneur lors de leur migration dans les organes lymphoïdes du receveur. Les lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques détruisent directement les cellules du greffon alors que les lymphocytes T CD4⁺ sécrètent des cytokines à l'origine d'une puissante inflammation qui détruit le greffon. La principale cytokine produite est l'interleukine 2 qui est à l'origine d'une amplification de la réponse immunitaire, elle est ainsi la cible directe des anticorps monoclonaux et sa médiation est bloquée par les anticalcineurines lors de l'immunosuppression. De plus, les lymphocytes T CD4⁺ ont la capacité de mobiliser les lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques qui potentialisent leur action et les lymphocytes B qui sécrètent des anticorps. (8) (9) (13)

C'est seulement à partir des années 1990 que plusieurs auteurs ont émis l'hypothèse du rôle pathogénique des anticorps par activation du système du complément et le recrutement de neutrophiles. (14) (15) Ainsi, la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes produisant des anticorps illustre la composante humorale du rejet aigu avec un développement progressif d'anticorps du receveur dirigés contre les alloantigènes du greffon. Ce sont ainsi les anticorps préfabriqués ou produits *de novo* par les lymphocytes B qui sont à l'origine des rejets humoraux. Des progrès récents et plusieurs études ont permis de faire le lien entre le rejet humoral et la détection du marqueur C4d au niveau du greffon associé à la présence d'anticorps anti-HLA circulants. Ce marqueur est produit lors de l'activation du système du complément directement dans le greffon. Lors d'un rejet aigu, le C4d se localise spécifiquement sur les capillaires péritubulaires du rein. (16) (17) *Feucht et al.* ont rapporté une prévalence du C4d capillaire dans les biopsies de greffe rénale variable en fonction de la situation clinique des receveurs mais de l'ordre de 30% pour des greffes avec un épisode de rejet aigu. Ce chiffre est porté entre 40 et 50% pour des biopsies de patients ayant reçu une transplantation cardiaque avec un épisode de rejet. (18) Les études sur les greffes cardiaques



ont montré que l'immunomarquage du marqueur C4d est un élément de diagnostic fiable des rejets aigus. (19) Pour le moment, concernant les greffes pulmonaires et hépatiques, le lien entre la présence de C4d et les anticorps anti-HLA reste à déterminer. Il semble cependant que les transplantations hépatiques soient relativement épargnées par les rejets humoraux grâce au relargage d'antigènes de classe I du CMH qui neutralisent les alloanticorps préformés. (20)

- **Rejet chronique**

Ce rejet progressif survient à distance de la transplantation, de plusieurs mois à plusieurs années après la greffe. Il se traduit par une perte progressive de la fonction du greffon liée à la survenue d'une fibrose et d'une artériosclérose (atteinte des vaisseaux sanguins artériels qui irriguent le greffon). Le rejet chronique est lié aux réactions immunologiques et n'a pas pour origine des causes mécaniques ou infectieuses. Toutefois, la perte progressive de fonction du greffon peut être due aux phénomènes de rejet chronique et à d'autres phénomènes tels que la toxicité directe de certains médicaments (dont les anticalcineurines), une hypertension artérielle, une hyperlipidémie ou encore des phénomènes mécaniques ou infectieux (infections par le cytomégalovirus (CMV) notamment). (13)

Comme dans le rejet aigu, les médiateurs principaux de ce type de rejet sont les lymphocytes T, par le biais de la production de cytokines qui stimulent l'activité des fibroblastes, engendrant des lésions atrophiques et fibreuses du greffon. Les alloanticorps dirigés contre les molécules du CMH de classe I participent également à la survenue du rejet chronique après plusieurs années, c'est le rejet humoral. (8) (9) (13)

II.2. Mécanismes cellulaires et moléculaires du rejet de greffe

Les antigènes leucocytaires humains, plus communément appelés système HLA, sont des protéines situées à la surface des leucocytes et constituent les CMH de classe I et II. Ils sont extrêmement variables d'un individu à l'autre, à l'exception des jumeaux monozygotes. En reconnaissant les antigènes du CMH du greffon comme « étrangers », les lymphocytes T du receveur sont les médiateurs centraux de la réaction immunitaire observée dans les phénomènes de rejet de greffe. (8) (9)

II.2.1. Déclenchement de la réponse immunitaire par présentation d'antigènes

La présentation par les cellules dendritiques, dans les ganglions lymphatiques, des alloantigènes du donneur présents sur le greffon aux lymphocytes T du receveur déclenche la réponse immunitaire. Puis, en fonction du mode de présentation de ces alloantigènes, les cellules T effectrices migrent vers le greffon, l'endommagent et le rejettent.

Il existe deux modes de présentations des alloantigènes aux cellules T effectrices :



- **L'alloreconnaissance directe**

Les cellules dendritiques du donneur jouent le rôle de cellules présentatrices d'antigènes (CPA) en allant au contact des cellules T du receveur pour leur présenter les alloantigènes. Les lymphocytes T sont alors activés et se différencient en lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques directement destructeurs pour le greffon. Cette présentation directe est massive du fait du nombre important de cellules T alloréactives. (8) (9)

- **L'alloreconnaissance indirecte**

Dans l'alloreconnaissance indirecte, ce sont les cellules dendritiques du receveur, qui ont migré à l'intérieur du greffon, qui jouent le rôle de CPA. Elles captent et digèrent les alloantigènes du greffon et en présentent des fragments peptidiques, associés aux molécules du CMH de classe II du receveur, aux récepteurs des lymphocytes T du receveur (TCR). Dans ce mode de présentation, les lymphocytes T CD4⁺ spécifiques de l'antigène sont activés et produisent des cytokines, qui stimulent le développement et l'activation des macrophages et des lymphocytes B qui pénètrent dans le greffon, en reconnaissent les alloantigènes et fabriquent à leur tour d'autres cytokines.

Les alloantigènes du greffon sont captés et digérés par les cellules dendritiques du receveur qui ont migré à l'intérieur du greffon. Ces dernières présentent les fragments peptidiques issus des alloantigènes associés aux molécules du CMH du soi, que l'on appelle antigènes d'histocompatibilité mineurs (HLA de classe II), aux récepteurs des lymphocytes T de l'hôte (TCR). Ces peptides sont reconnus comme étrangers car ils sont différents des peptides présents habituellement sur les molécules CMH du soi. Dans ce cas, les lymphocytes T cytotoxiques induits ne détruisent pas les cellules du greffon car ils sont spécifiques des molécules du CMH du soi. Dans ce mode de présentation, ce sont lymphocytes T CD4⁺ spécifiques de l'antigène qui sont activés et qui stimulent le développement des macrophages et des lymphocytes B qui pénètrent dans le greffon, reconnaissent les alloantigènes de ce dernier et fabriquent des cytokines.

De nombreuses voies de signalisation intracellulaire sont responsables de la sécrétion de multiples cytokines, et particulièrement l'interleukine-2 (IL-2), à l'origine d'une réaction inflammatoire intense dans le greffon. C'est cette voie de reconnaissance qui joue un rôle plus important dans les rejets chroniques par une présentation indirecte permanente à bas bruit car les cellules dendritiques du donneur sont au fur et à mesure remplacées par celles du receveur. (8) (9) (13)

II.2.2. Signaux moléculaires de l'activation des lymphocytes T

Les mécanismes moléculaires conduisant à l'activation des lymphocytes T après présentation de l'antigène peuvent se décomposer en trois signaux. Ces signaux sont la cible des différents immunosuppresseurs utilisés en transplantation dont l'objectif principal est d'inhiber l'activation et les fonctions effectrices des lymphocytes T.



- **Premier signal**

Le premier signal fait suite à la reconnaissance de l'antigène par stimulation du récepteur des lymphocytes T (TCR). Il en résulte une augmentation du calcium intracellulaire et une activation de la calcineurine. Le facteur NF-ATc, qui est un facteur de transcription cytoplasmique, est désphosphorylé et forme un complexe avec la calcineurine. Ce complexe migre vers le noyau et se fixe sur des séquences régulatrices de gènes de l'IL-2. Cela permet un passage de G0 à G1 du cycle cellulaire.

Le premier signal aboutit à une augmentation de la synthèse d'IL-2.

- **Deuxième signal**

Le deuxième signal est un signal de costimulation directement lié au premier signal. Il induit l'activation nucléaire d'autres facteurs de transcription. Des molécules de costimulation se lient entre le lymphocyte et la cellule présentatrice d'antigène et ces liaisons sont requises pour aboutir à une stimulation lymphocytaire complète.

Le deuxième signal conduit finalement à la majoration de la production d'IL-2 et de celles de nombreuses autres cytokines (IL-4, IL-5, IL-6) induisant la réponse humorale.

- **Troisième signal**

La fixation de l'IL-2 sur son récepteur déclenche le troisième signal. C'est un signal de progression du cycle cellulaire : des voies secondaires sont activées dont celle de la protéine mTor (*mammalian target of rapamycine*) entraînant le passage de la phase G1 à S du cycle cellulaire.

Ce signal mène à la division cellulaire et à la prolifération des lymphocytes T.



III. Les immunosuppresseurs

Malgré toutes les précautions prises dans l'attribution des greffons, le rejet est un risque permanent qui nécessite un traitement immunosuppresseur à vie. Pour prévenir un rejet, il faut induire une immunosuppression qui limite la réponse immunitaire acquise, principalement en inhibant l'activation et les fonctions effectrices des lymphocytes T. Aussi, outre les progrès réalisés dans les techniques chirurgicales, la compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la réponse immunitaire a permis le développement d'immunosuppresseurs et une augmentation, depuis plusieurs décennies, de l'espérance de vie des patients transplantés (Figure 2). (13) La survie à 1 an du greffon rénal est passée de 83,7% pour des transplantations effectuées entre 1986 et 1990 à 91,7% pour des transplantations effectuées entre 2009 et 2011. Pourtant, les taux de survie des greffons à plus long terme restent relativement comparables, illustrant une amélioration moindre de la survie à long terme. Par exemple, le taux de survie à 5 ans des greffons rénaux était de 80,5% pour des transplantations réalisées en 1996-2000 et de 79,4% pour des transplantations réalisées en 2009-2011 (21). Ceci peut s'expliquer notamment par l'élargissement des critères de sélection de greffons mais aussi des greffés (donneurs et receveurs plus âgés ; nombres d'incompatibilités HLA, etc.).

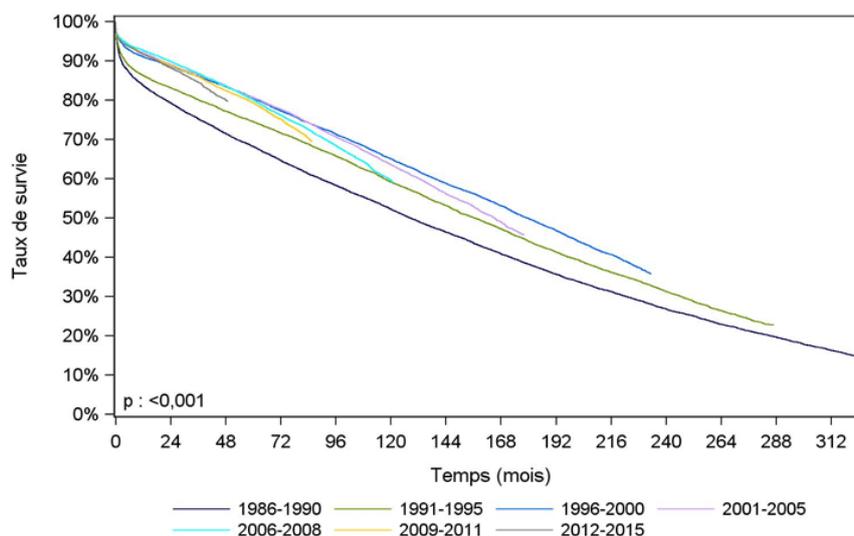


Figure 2 : Survie du greffon rénal selon la période de greffe

Source : Agence de la Biomédecine

Les immunosuppresseurs sont des médicaments modulant la réponse immune, utilisés en transplantation (organes solides, cellules souches hématopoïétiques et moelle osseuse) et dans le traitement de certaines maladies auto-immunes liées à une perturbation du système immunitaire (polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn...). Il existe différentes classes d'immunosuppresseurs qui agissent à différents niveaux de la réponse immunitaire engendrée par la reconnaissance de l'organe transplanté par le receveur (Figure 3). Ainsi, l'association de plusieurs immunosuppresseurs permet d'en optimiser l'efficacité, tout en minimisant les risques de toxicité liée à chaque molécule. Pour ce type de traitement, il est essentiel d'obtenir un équilibre conjuguant la meilleure efficacité et la moindre toxicité (sous-exposition et risque

d'échec du traitement / surexposition et risque d'augmentation de la fréquence des effets indésirables).

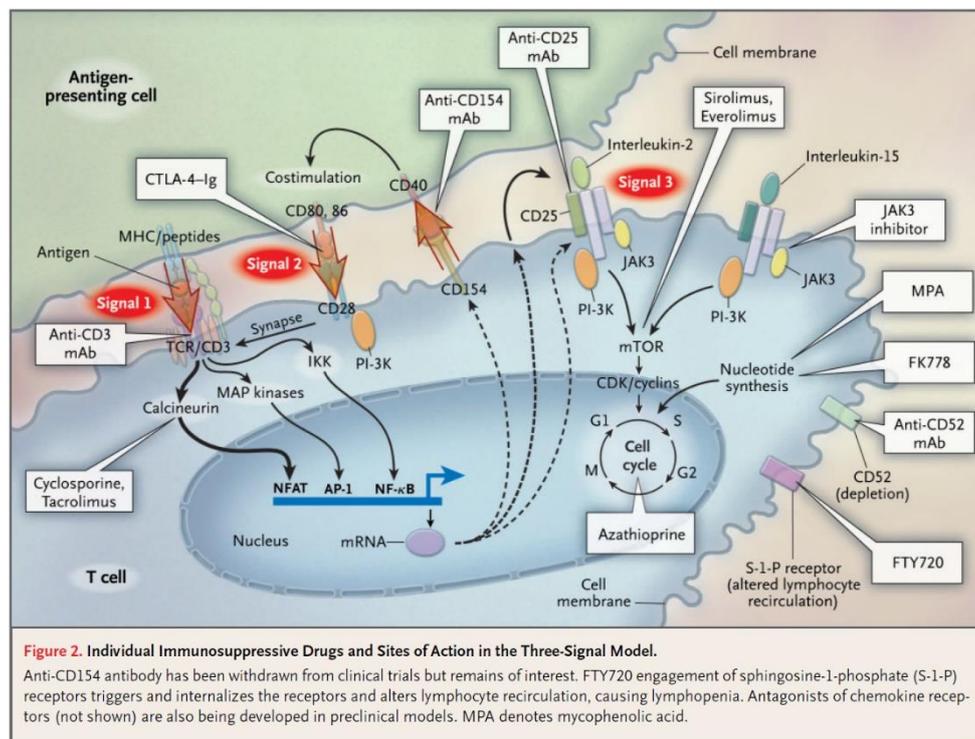


Figure 3 : Sites d'action des médicaments immunosuppresseurs utilisés en transplantation au niveau des trois signaux de la réponse immunitaire (22)

III.1. Mécanismes d'action et indications des immunosuppresseurs

III.1.1. Les anticorps anti lymphocytaires

Les anticorps anti lymphocytaires agissent dans la phase précoce de la réponse immunitaire. Ils bloquent l'action des lymphocytes, soit en provoquant une déplétion lymphocytaire, soit en bloquant leur activation. Les anticorps anti-lymphocytaires polyclonaux sont spécifiques des lymphocytes mais ils n'agissent pas spécifiquement sur des voies de signalisation d'intérêt telle que celle de l'interleukine-2 (IL-2). Ainsi, les avancées en biotechnologie et les connaissances en immunologie ont permis de développer des anticorps monoclonaux qui, quant à eux, bloquent spécifiquement les récepteurs membranaires des lymphocytes (par exemple le récepteur de l'interleukine 2) (13). Par conséquent, la profondeur de l'immunosuppression est plus grande avec les anticorps polyclonaux qui bloquent les lymphocytes que celle obtenue avec les anticorps monoclonaux qui inhibent seulement certains signaux lymphocytaires.

III.1.1.1 Immunoglobulines anti-lymphocytaires (THYMOGLOBULINE®)

III.1.1.1.1. Mécanisme d'action

La THYMOGLOBULINE® contient des immunoglobulines (IgG2) de lapin polyclonales spécifiques de la lignée lymphocytaire T : elles sont dirigées spécifiquement contre les lymphocytes T humains et plus exactement contre leurs précurseurs, les thymocytes. Elles sont dirigées contre de multiples antigènes de surface des lymphocytes et induisent une déplétion lymphocytaire par inactivation des lymphocytes T circulants et leur lyse par activation du complément et opsonisation (grâce aux monocytes et aux phagocytes). Elles reconnaissent la plupart des molécules impliquées dans la cascade d'activation des lymphocytes T au cours du rejet de greffe. (23) (24)

III.1.1.1.2. Indications

La THYMOGLOBULINE® est indiquée dans la prévention et le traitement du rejet aigu de greffe. Du fait de leur mécanisme d'action, ces anticorps polyclonaux sont préférentiellement utilisés chez les patients hyperimmunisés.

III.1.1.2 Anticorps monoclonaux : basiliximab (SIMULECT®)

III.1.1.2.1. Mécanisme d'action

Les anticorps monoclonaux ciblent plus spécifiquement certains récepteurs membranaires des lymphocytes T.

Le seul utilisé actuellement en transplantation est le **basiliximab**, mis sur le marché en 1999. Il s'agit d'un anticorps monoclonal recombinant humain/murin dirigé contre l'antigène CD25, qui correspond à la chaîne α du récepteur de l'interleukine 2 présent à la surface des lymphocytes T activés par une stimulation antigénique. En se liant au CD25, le basiliximab empêche la liaison de l'interleukine 2 à son récepteur, bloquant ainsi la prolifération des lymphocytes T activés et impliqués dans le rejet de greffe. (25)

III.1.1.2.2. Indications

Le basiliximab est indiqué dans la prévention du rejet aigu après une transplantation rénale allogénique *de novo* chez l'adulte et chez l'enfant. Sa spécificité d'action sur les lymphocytes T activés confère au basiliximab un meilleur profil de tolérance que les anticorps polyclonaux, avec en particulier un risque diminué d'infections du fait d'une immunosuppression moins profonde. (13) Il est donc utilisé en première intention dans la phase d'induction par rapport aux anticorps polyclonaux.

En pratique, le basiliximab est aussi utilisé en traitement d'induction dans les autres types de transplantation d'organe solide que la transplantation rénale. Toutefois, les études cliniques n'ont pas démontré l'efficacité de cette molécule en transplantation cardiaque et ont même suggéré une augmentation du risque d'évènements indésirables cardiaques. En conséquence, le chapitre « Mises en garde et précautions d'emploi » du RCP (résumé des caractéristiques produit) a été complété en 2014 et l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et



des produits de santé) a fait parvenir une lettre de mise en garde aux professionnels de santé sur l'utilisation du basiliximab hors AMM. (26)

III.1.2. Les inhibiteurs de la médiation cellulaire

III.1.2.1 Les corticoïdes

III.1.2.1.1. Mécanisme d'action

Les corticoïdes ont un effet immunosuppresseur à fortes doses en agissant sur l'immunité cellulaire. Ils sont inhibiteurs du signal 2 de la costimulation (Figure 3). Les glucocorticoïdes contrôlent l'expression de multiples gènes de l'inflammation comme ceux de nombreuses cytokines. Ainsi, ils inhibent la production d'interleukine-2 et limitent la prolifération clonale, la différenciation et l'activation des lymphocytes T. (13)

Les corticoïdes agissent par le biais de leurs récepteurs spécifiques intracellulaires, localisés dans le cytoplasme. Leur action peut être de trois types :

- **Action directe sur la transcription** : le corticoïde fixé sur son récepteur migre dans le noyau de la cellule pour interagir directement avec l'ADN, par le biais :
 - De sites de liaison appelés GRE « Glucocorticoids Responsive Elements », induisant une activation de leur transcription. Cela se traduit par une augmentation de la production de protéines anti-inflammatoires telles que l'interleukine-10 ou I κ B α , complexe enzymatique qui favorise l'inactivation de NF- κ B.
 - De sites de liaison négatifs ou nGRE, provoquant une régulation négative de la transcription, empêchant ainsi la transcription des gènes codant pour des cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine-1 ou le TNF- α .
- **Action transcriptionnelle indirecte** : cette action passe par le biais d'une interaction de type glucocorticoïde-protéine. Le complexe glucocorticoïde-récepteur interagit notamment avec des facteurs de transcription tels que NF- κ B (*via* la sous-unité p65) et AP-1 (*via* la sous-unité Jun), inhibant leur action transcriptionnelle en les empêchant de se fixer au niveau nucléaire. La conséquence de cette action est la diminution (interleukines, GM-CSF, TNF α) ou l'augmentation de la synthèse de certaines cytokines. (27)
- **Action sur la structure chromosomique** : les corticoïdes seraient capables de modifier la structure de la chromatine en désacétylant les histones, entraînant ainsi un enroulement de l'ADN plus serré et donc un accès plus limité des facteurs de transcription à leurs sites de fixation et l'inhibition de l'expression des gènes concernés. (13)

III.1.2.1.2. Indications

Outre des propriétés anti-inflammatoires, les corticoïdes présentent donc une activité immunosuppressive particulièrement intéressante dans le domaine de la transplantation.



Ils représentent d'ailleurs la classe thérapeutique la plus ancienne utilisée en transplantation. Ils sont indiqués :

- En prophylaxie ou traitement du rejet de greffe
- En prophylaxie ou traitement de la réaction du greffon contre l'hôte, spécifique de la greffe de moelle osseuse.

Les molécules généralement utilisées sont la **prednisone** (CORTANCYL®) et la **prednisolone** (SOLUPRED®).

III.1.2.2 Les inhibiteurs de la calcineurine

Les inhibiteurs de la calcineurine (CNI) en transplantation sont représentés par deux molécules : la **ciclosporine** (SANDIMMUN® et NEORAL®) et le **tacrolimus** (PROGRAF®, ADOPORT®, MODIGRAF®, ADVAGRAF® et ENVARSUS®), qui constituent la pierre angulaire de la stratégie thérapeutique immunosuppressive. La ciclosporine est un polypeptide cyclique synthétisé par un champignon microscopique, *Tolypocladium inflatum*. Le tacrolimus appartient à la famille des macrolides, il est synthétisé par une actinobactérie du groupe des eubactéries à gram +, *Streptomyces tsukubaensis*.

III.1.2.2.1. Mécanisme d'action

Les inhibiteurs de la calcineurine bloquent le premier signal immunitaire en s'opposant à l'activation lymphocytaire : le premier signal de la réponse immunitaire active la voie de la calcineurine, une protéine phosphatase qui stimule certains facteurs de transcription tels que le NF-ATc (*nuclear factor of activated T cell*). Dans sa forme active, la calcineurine déphosphoryle le NF-ATc, lui permettant de se transloquer dans le noyau du lymphocyte T et d'induire la transcription des gènes codant pour l'interleukine 2 (IL-2). L'IL-2 induit la prolifération des lymphocytes T. (28)

Pour exercer leurs effets inhibiteurs, la ciclosporine et le tacrolimus doivent au préalable se fixer à une immunophiline cytosolique spécifique, cyclophiline et FK-BP12 respectivement. Une fois que ce complexe est formé, il se lie à la calcineurine pour l'inhiber et empêcher son activité phosphatasique sur le facteur NF-ATc. L'accumulation de NF-ATc phosphorylé ne permet pas la transduction du signal des lymphocytes T et par conséquent la transcription des gènes codants pour les cytokines dont l'IL-2. (23)

Outre la synthèse d'interleukine-2, la ciclosporine et le tacrolimus inhibent la synthèse de l'IL-3, l'IL-4, l'IL-5, l'IFN- γ , le TNF- α entre autres, grâce à une action sur de nombreux facteurs de transcription. L'inhibition de l'activation des lymphocytes T conduit à la suppression de la réaction à médiation cellulaire, mais aussi de la réaction à médiation humorale T-dépendante. (13)

III.1.2.2.2. Indications

Toutes les spécialités à base de **ciclosporine** sont indiquées dans la prévention du rejet du greffon après transplantation d'organes solides et dans le traitement du rejet cellulaire chez des patients précédemment traités par d'autres protocoles immunosuppresseurs.



Les spécialités contenant du **tacrolimus** n'ont pas toutes les mêmes indications :

- Les spécialités ADOPORT[®], MODIGRAF[®] et PROGRAF[®] sont indiquées dans la prévention du rejet du greffon chez les transplantés hépatiques, rénaux ou cardiaques et dans le traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs. La spécialité MODIGRAF[®] est aussi indiquée chez les enfants du fait de sa forme galénique adaptée.
- Les spécialités à libération prolongée ADVAGRAF[®] et ENVARSUS[®], sont quant à elles indiquées seulement dans la prévention du rejet du greffon chez les transplantés rénaux et hépatiques.

Bien que n'ayant pas l'indication, les formes à libération prolongée du tacrolimus sont utilisées dans les autres greffes d'organe (poumons, cœur). Des études de conversion du tacrolimus à libération immédiate (deux prises par jour) vers du tacrolimus à libération prolongée (une prise par jour) à doses équivalentes, en transplantation cardiaque et pulmonaire (patients souffrants ou non de mucoviscidose), ont montré une bonne tolérance des deux formulations et une légère diminution de l'exposition au tacrolimus après le switch (de l'ordre de 10%). La diminution de l'exposition au tacrolimus était plus importante chez les patients atteints de mucoviscidose, justifiant une augmentation de la posologie de tacrolimus à libération prolongée afin d'obtenir une exposition (C₀, AUC) similaire à celle obtenue avec le tacrolimus à libération immédiate. (29) (30) (31)

III.1.2.3 Les inhibiteurs de la mTOR

Les inhibiteurs de la mTOR utilisés en transplantation sont représentés par deux molécules appartenant à la famille des macrolides : le **sirolimus ou rapamycine** (RAPAMUNE[®]) et l'**évérolimus** (CERTICAN[®]). Le sirolimus a été isolé en 1975 à partir d'une bactérie filamenteuse, *Streptomyces hygroscopicus*, que l'on retrouve dans le sol de l'île de Pâques. D'abord reconnu pour ses propriétés antibiotiques et antifongiques, la rapamycine fut un temps mise de côté à cause de ses propriétés immunosuppressives puis à nouveau relancée lors des révolutions autour de la transplantation d'organes dans les années 80. La RAPAMUNE[®] est commercialisée depuis 2001 en Europe. L'évérolimus est un dérivé hydroxylé synthétique du sirolimus. (32)

III.1.2.3.1. Mécanisme d'action

Les inhibiteurs de la mTOR sont des inhibiteurs de la prolifération lymphocytaire et agissent *via* la voie de la mTOR. Ils bloquent la prolifération clonale des lymphocytes par inhibition de la mTOR (*Mammalian Target Of Rapamycin*, « cible de la rapamycine chez les mammifères »), une enzyme à activité sérine/thréonine kinase indispensable à la progression du cycle cellulaire. Tout comme le tacrolimus dont ils sont structurellement proches, les inhibiteurs de la mTOR se lient à l'immunophiline FK-BP12, pour former un complexe qui inhibe la mTOR, sans avoir d'action sur la calcineurine, contrairement au tacrolimus. Cette inhibition a pour conséquence le blocage de la transition de G1 à S du cycle cellulaire et donc de la prolifération des lymphocytes activés par blocage de la transduction intracellulaire du 3^{ème} signal. (13) (33)



III.1.2.3.2. Indications

Le **sirolimus** est indiqué dans la prévention du rejet d'organe chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une transplantation rénale. Il est recommandé d'initier le traitement en association avec de la ciclosporine microémulsion et des corticoïdes pendant minimum 2 à 3 mois. En traitement d'entretien, il peut être poursuivi avec des corticoïdes seulement si un arrêt progressif de la ciclosporine peut être envisagé. (34) (35)

L'**évérolimus** est indiqué dans la prévention du rejet d'organe chez les patients adultes :

- Qui présentent un risque immunologique faible à modéré recevant une allogreffe rénale ou cardiaque. Les recommandations indiquent qu'il doit être utilisé en association avec de la ciclosporine (sous forme microémulsion) et avec des corticoïdes.
- Recevant une transplantation hépatique. Il doit dans ce cas être utilisé en association avec du tacrolimus et des corticoïdes. (36)

En pratique, le sirolimus est moins utilisé que l'évérolimus en raison de son profil d'effets indésirables moins favorable. Pour préserver la fonction rénale de certains patients à risque ou chez des patients présentant déjà une fonction rénale altérée, l'introduction dans le traitement immunosuppresseur d'inhibiteurs de la mTOR permet de diminuer l'exposition aux anticalcineurines voire de les supprimer. Ils sont alors associés précocement à l'acide mycophénolique et aux corticoïdes. (37) (38)

III.1.3. Les inhibiteurs de la synthèse d'ADN ou antimétabolites

Avant d'être utilisés en transplantation, les immunosuppresseurs de la famille des antimétabolites sont conçus initialement pour la chimiothérapie anti-cancéreuse afin d'inhiber la synthèse des nucléotides et donc la synthèse de l'ADN cellulaire. Ils peuvent également être utilisés dans certaines maladies auto-immunes.

Deux molécules sont actuellement utilisées en tant qu'immunosuppresseurs, l'**azathioprine** et le **mycophénolate** qui sont tous les deux des inhibiteurs de la synthèse des bases puriques de l'ADN mais présentent deux mécanismes d'action distincts. Ce sont les immunosuppresseurs qui agissent le plus en aval de la chaîne de la réponse immunitaire, empêchant l'entrée en mitose lors de la division cellulaire.

L'azathioprine étant de moins en moins utilisée en transplantation, nous ne discuterons dans ce mémoire que du mycophénolate.

III.1.3.1 Mécanisme d'action

L'**acide mycophénolique (MPA)**, forme pharmacologique active, est commercialisé dans deux spécialités sous la forme de deux prodrogues qui se transforment en MPA dans l'organisme : le CELLCEPT®, contenant du **mycophénolate mofétil** ou MMF (dérivé d'hémisynthèse ester 2-morpholinoéthylrique du MPA) et le MYFORTIC®, contenant du **mycophénolate sodique** ou MPS (sel de sodium du MPA).



Le principe de l'action du MPA est basé sur l'inhibition de la synthèse des bases puriques. Il existe deux voies de synthèse pour les purines :

- La voie *de novo* utilisant un précurseur de l'inosine monophosphate (IMP), le 5-phosphoribosyl 1-pyrophosphate, essentielle à la synthèse de l'ADN et à la prolifération cellulaire des lignées lymphocytaires (lymphocytes T et B). Cette voie est la seule que les lymphocytes sont capables d'utiliser.
- La voie de sauvetage utilisant les bases puriques (guanine et adénine) provenant de la dégradation des acides nucléiques.

Le MPA inhibe la voie *de novo* de la synthèse des bases puriques. C'est un puissant inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH), enzyme clé intervenant dans la synthèse *de novo* des bases puriques. L'IMPDH transforme l'inosine monophosphate (IMP) en xanthosine monophosphate qui est un précurseur des dérivés de la guanosine. Son inhibition par le MPA entraîne la diminution de la synthèse de guanosine monophosphate (GMP) et de ses métabolites, et par conséquent celle de l'ARN et de l'ADN. Ainsi, sans être incorporé à l'ADN, le MPA inhibe la synthèse *de novo* des nucléotides à base de guanine. (13) (39)

L'inhibition spécifique de la voie de synthèse *de novo* des bases puriques par le MPA rend son action antiproliférative prédominante sur les lymphocytes B et T et épargne les autres cellules qui utilisent plutôt la voie de sauvetage. De plus, le MPA est sélectif de l'isoforme de type 2 de l'IMPDH exprimée seulement dans les lymphocytes T activés. Cette isoforme a une sensibilité beaucoup plus forte au MPA que l'isoforme 1 exprimée dans les autres cellules de l'organisme rendant l'action immunosuppressive encore plus spécifique. Par ailleurs, le MPA diminuerait la formation des anticorps par les lymphocytes B, notamment celle des anticorps anti-HLA permettant de réduire les épisodes de rejets. (40)

III.1.3.2 Indications

Le **mycophénolate mofétil** est indiqué, en association avec la ciclosporine et les corticoïdes, dans la prévention des rejets aigus de greffe chez des patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique. Le **mycophénolate sous forme sodique** possède cette même indication mais seulement chez les patients ayant reçu une allogreffe rénale.

Bien que n'ayant pas l'indication, le MMF est également largement utilisé en transplantation pulmonaire, et le mycophénolate sodique est parfois utilisé dans les transplantations d'organes autres que rénale. D'après le registre 2018 de la société internationale pour la transplantation cardiaque et pulmonaire (ISHLT), le mycophénolate était utilisé comme immunosuppression de maintenance en association avec le tacrolimus chez près de 60% des patients transplantés pulmonaires après un an de suivi entre janvier 2004 et juin 2017. (41)



III.2. Modalités pratiques d'administration

III.2.1. Anticorps anti-lymphocytaires

III.2.1.1 Immunoglobulines anti-lymphocytaires

La THYMOGLOBULINE® est un médicament réservé à l'usage hospitalier. Elle est utilisée en phase d'induction du traitement immunosuppresseur chez les receveurs d'une greffe, systématiquement associée à d'autres immunosuppresseurs ainsi qu'à des corticoïdes et/ou des antihistaminiques pour en améliorer la tolérance locale et générale (risque de choc anaphylactique lié à la présence de protéines de lapin). (24)

La THYMOGLOBULINE® est contre-indiquée en cas d'infection sévère et en cas d'hypersensibilité aux anticorps de lapin, et l'utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement ne doit être envisagée qu'en cas de nécessité absolue.

L'administration de la THYMOGLOBULINE® se fait par perfusion IV lente pendant au moins 4 heures. Les patients doivent être surveillés tout au long de la perfusion et une surveillance de la formule sanguine est recommandée pendant 2 semaines après l'arrêt du traitement. (24)

La posologie dépend de l'indication :

- Prévention du rejet aigu de greffe :
 - 1 à 1,5 mg/kg/j pendant 2 à 9 jours pour une transplantation rénale, pancréatique ou hépatique (dose cumulée de 2 à 13,5 mg/kg)
 - 1 à 1,5 mg/kg/j pendant 2 à 5 jours pour une transplantation cardiaque (dose cumulée de 2 à 7,5 mg/kg)
- Traitement du rejet aigu de greffe : 1,5 mg/kg/j pendant 3 à 14 jours (dose cumulée de 4,5 à 21 mg/kg)

III.2.1.2 Basiliximab

Le basiliximab est un médicament réservé à l'usage hospitalier, donné en première intention lors des transplantations d'organe solide. Il est administré en phase d'induction en association avec d'autres immunosuppresseurs : le RCP du SIMULECT® et les recommandations de l'HAS (Haute autorité de santé) précisent qu'il doit être administré en association à un traitement à base de ciclosporine sous forme de microémulsion et de corticoïdes chez les patients ayant moins de 80% d'alloréactivité vis-à-vis des antigènes HLA du panel, ou en association à une trithérapie immunosuppressive d'entretien comprenant de la ciclosporine sous forme de microémulsion, des corticoïdes et de l'azathioprine ou du mycophénolate mofetil. En pratique, en fonction des centres de greffes les protocoles d'induction peuvent être différents, l'utilisation d'anticorps n'est pas systématique.

Le basiliximab est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité et en cas de grossesse ou d'allaitement. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au moins 16 semaines après l'arrêt du traitement.

L'administration se fait par perfusion IV ou bolus. Chez l'adulte, la posologie standard est de 40 mg à administrer en deux doses de 20 mg chacune. La 1^{ère} dose est administrée dans les 2 heures qui précèdent la transplantation et la 2^{ème} dose doit être administrée 4 jours après la



transplantation. Chez l'enfant, la dose totale est abaissée à 20 mg, soit 2 doses de 10 mg chacune. (42)

III.2.2. Inhibiteurs de la médiation cellulaire

III.2.2.1 Corticoïdes

La posologie des corticoïdes en transplantation varie en fonction du patient, du protocole d'immunosuppression et du délai post-transplantation. D'une manière générale, juste après la greffe d'organe, les patients reçoivent un bolus de corticoïdes en traitement d'induction, puis la posologie est diminuée au cours de la phase d'entretien. La décroissance de posologie doit impérativement être progressive. En effet, un traitement prolongé par corticoïdes induit une mise au repos importante de l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien pouvant engendrer une insuffisance corticotrope et exposer au risque d'insuffisance surrénalienne.

- **Traitement d'induction** : 0,35 à 1,2 mg/kg/jour chez l'adulte, 0,5 à 2 mg/kg/jour chez l'enfant
- **Traitement d'entretien** : 5 à 15 mg/jour chez l'adulte, 0,25 à 0,5 mg/kg/jour chez l'enfant

Après 3 à 6 mois de traitement post-greffe, les corticoïdes peuvent être arrêtés en fonction de l'état du patient et de la fonction du greffon. En revanche, chez les patients hyperimmunisés, les corticoïdes ne sont généralement pas arrêtés.

Les corticoïdes doivent être administrés le matin au moment du pic de cortisol pour se rapprocher au maximum des conditions physiologiques de sécrétion corticotrope, mais également à cause de leur effet excitateur qui peut provoquer des insomnies en cas de prise tardive dans la journée.

III.2.2.2 Inhibiteurs de la calcineurine

→ L'association du tacrolimus et de la ciclosporine n'est jamais envisagée car elle est trop toxique (augmentation de la néphrotoxicité, cf. chapitre III.5.2.3.2) et sans intérêt du fait de leur mécanisme d'action identique.

Par ailleurs, les inhibiteurs de la calcineurine sont contre-indiqués dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients : en raison de la présence de lactose dans le PROGRAF®, certaines précautions sont à prendre en cas de maladies héréditaires. De plus, une hypersensibilité à un autre macrolide contre-indique l'utilisation du tacrolimus en raison du risque d'allergie croisée.
- Association avec des produits contenant du millepertuis (puissant inducteur enzymatique), un traitement à base de millepertuis doit impérativement être stoppé en cas de prise d'un anti-calcineurine (cf. chapitre III.4.2.1).
- Association avec des médicaments substrats de la glycoprotéine P et pour lesquels des élévations des concentrations plasmatiques sont associées à des événements graves ou



menaçants le pronostic vital (ex : le bosentan, indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire). Ces associations doivent faire l'objet d'une étude du rapport bénéfique/risque afin de ne pas priver le patient d'un traitement efficace (cf. chapitre III.4.2.1).

Les modalités d'administration des inhibiteurs de la calcineurine sont comparables mais les posologies sont différentes. En effet, l'activité du tacrolimus environ 50 fois plus puissante sur le plan moléculaire que celle de la ciclosporine, explique des doses moins élevées de tacrolimus que de ciclosporine. (13)

III.2.2.2.1. Ciclosporine

La ciclosporine est disponible dans les présentations suivantes :

- SANDIMMUN® : solution à diluer pour perfusion à 50 mg/mL.
- NEORAL® :
 - o Capsules molles contenant de la ciclosporine en microémulsion et disponibles dans différents dosages (10, 25, 50 et 100 mg).
 - o Forme buvable dosée à 100 mg/mL réservée aux patients avec des troubles de la déglutition.

Le traitement est généralement commencé 12 heures avant l'intervention chirurgicale, à une dose comprise entre 10 et 15 mg/kg et maintenue pendant environ 2 semaines avant d'être diminuée progressivement pour atteindre une dose d'entretien recommandée de 2 à 6 mg/kg/jour (en tenant compte des facteurs inter et intra-individuels de variabilité pharmacocinétique, justifiant la surveillance des concentrations sanguines de ciclosporine, cf. chapitre III.3.1.3). L'association à d'autres immunosuppresseurs permet des doses plus faibles.

L'administration de ciclosporine se fait en deux prises par jour, équitablement réparties sur la journée (soit 12 heures entre chaque prise), de manière régulière par rapport aux repas.

Les capsules de NEORAL® doivent être avalées entières. La ciclosporine en solution buvable doit être diluée avec une boisson froide selon les préférences du patient (plutôt du jus d'orange ou du jus de pomme en raison du mauvais goût). La seringue ne doit pas rentrer en contact avec le diluant et doit être soigneusement essuyée après utilisation avec un mouchoir en papier, par exemple, sans la rincer car la solution contient des composants huileux et que les nettoyages à répétition peuvent entraîner l'effacement des graduations de la pipette doseuse. (43) (44)

III.2.2.2.2. Tacrolimus

Le tacrolimus est disponible dans les présentations suivantes :

- Spécialités à libération immédiate :
 - o PROGRAF® : gélules (0,5 mg, 1 mg et 5 mg) et solution à diluer pour perfusion à 5 mg/mL non disponible en pharmacie de ville.
 - o ADOPORT® : gélules (0,5 mg, 1 mg, 2 mg et 5 mg).
 - o MODIGRAF® : granulés pour suspension buvable (0,2 mg et 1 mg).



- Spécialités à libération prolongée (ces spécialités ne doivent pas être substituées à une présentation à libération immédiate) :
 - o ADVAGRAF® : gélules (0,5 mg, 1 mg, 3 mg et 5 mg).
 - o ENVARSUS® : comprimés (0,75 mg, 1 mg et 4 mg).

Les doses recommandées en début de traitement pour la prévention du rejet des principaux organes solides sont les suivantes :

- Transplantation rénale : 0,20-0,30 mg/kg/jour, à débiter 24 heures après la transplantation. En pratique, le tacrolimus étant trop irritant par voie intraveineuse (IV), le traitement débute lorsque le patient peut prendre des médicaments *per os* et lors de la reprise du transit (aux alentours de J3).
- Transplantation hépatique : 0,10-0,20 mg/kg/jour, à débiter 12 heures après la transplantation.
- Transplantation cardiaque : 0,05-0,15 mg/kg/jour (45), qui peuvent débiter précocement après l'intervention chirurgicale et après un traitement d'induction avec des anticorps (environ 5 jours après la greffe).
- Transplantation pulmonaire : 0,10-0,15 mg/kg/jour (46). Ces posologies sont données à titre indicatif dans le RCP des spécialités à base de tacrolimus et « reposent sur des données limitées d'études cliniques prospectives ».

Par la suite, les posologies administrées lors de la phase de maintenance diffèrent d'un patient à l'autre en fonction des concentrations sanguines (cf. chapitre III.3.1.3), de l'état clinique et de la tolérance.

Chez les enfants, pour obtenir des concentrations sanguines similaires à celles des adultes, les doses de tacrolimus nécessaires peuvent être 2 à 5 fois plus élevées en raison d'une différence de métabolisme et de pharmacocinétique dans cette population. (47)

L'administration de tacrolimus se fait 1 ou 2 fois par jour en fonction de la spécialité utilisée (libération immédiate ou prolongée). Pour permettre une absorption maximale, la prise doit se faire à jeun, soit au moins 1 heure avant ou 2-3 heures après un repas. Pour les formes à libération immédiate, les deux prises doivent se faire à 12 heures d'intervalle (par exemple le matin à 8h00 et le soir à 20h00). Un intervalle de 24 heures entre deux prises doit être respecté pour les formes à libération prolongée.

Les gélules de tacrolimus doivent en principe être avalées immédiatement après leur sortie de la plaquette thermoformée avec un liquide (de préférence de l'eau).

Si la voie orale est impossible (troubles de la déglutition par exemple), le tacrolimus peut être administré par perfusion intraveineuse continue sur 24 heures à la posologie de 0,01 à 0,05 mg/kg/jour mais ne doit pas être poursuivie au-delà de 7 jours. Il ne doit pas être injecté sans dilution préalable avec une solution appropriée car il est très irritant. (48) (49)



III.2.2.3 Inhibiteurs de la mTOR

→ L'association du sirolimus et de l'évérolimus n'est jamais envisagée car elle est sans intérêt du fait de leur mécanisme d'action identique.

Par ailleurs, il n'existe pas de contre-indications strictes à la prise des inhibiteurs de la mTOR hormis une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (ex : la solution buvable de RAPAMUNE® contient de l'huile de soja ce qui contre-indique la prise aux patients allergiques au soja ou à l'arachide ; présence de lactose dans le CERTICAN®).

Une contraception efficace doit être utilisée chez les femmes en âge de procréer avec un traitement par inhibiteur de la mTOR et doit être poursuivie 12 semaines après l'arrêt du traitement pour le sirolimus et 8 semaines pour l'évérolimus. Les données d'exposition pendant la grossesse sont limitées mais des études ont montré un risque d'embryo- et de foetotoxicité chez l'animal. Par ailleurs, l'allaitement ne doit pas être envisagé.

Bien qu'ayant un mécanisme d'action similaire et un profil pharmacocinétique relativement comparable, les modalités d'administration du sirolimus et de l'évérolimus diffèrent.

III.2.2.3.1. Sirolimus

La RAPAMUNE® est disponible sous deux formes galéniques :

- Comprimés enrobés à 0,5 mg, 1 mg et 2 mg.
- Solution buvable à 1 mg/mL.

Le traitement d'initiation par sirolimus commence par une dose de charge unique de 6 mg le plus tôt possible après la transplantation, poursuivi par une dose de 2 mg par jour en une seule prise les jours suivants. La posologie doit être adaptée individuellement (cf. chapitre III.3.2.3) pour obtenir des concentrations sanguines résiduelles comprises entre 4 et 12 ng/mL. La phase d'initiation dure généralement 2 à 3 mois après la transplantation rénale.

En traitement d'entretien, si la ciclosporine peut être progressivement diminuée, les doses de sirolimus doivent être à nouveau adaptées pour retrouver des concentrations sanguines résiduelles comprises entre 12 et 20 ng/mL. L'association du sirolimus avec la ciclosporine ne doit pas être envisagée plus de 3 mois en raison d'une potentialisation de la néphrotoxicité de la ciclosporine par l'inhibiteur de mTOR. (34)

L'utilisation de RAPAMUNE® en solution buvable doit respecter certaines conditions de manipulation : il faut prélever la dose prescrite avec la seringue doseuse et vider cette quantité dans un récipient en plastique ou en verre uniquement contenant au minimum 60 mL d'eau ou de jus d'orange. Bien agiter et boire immédiatement, rincer à nouveau avec une bonne quantité du liquide utilisé précédemment et boire immédiatement. (50)

Enfin, le sirolimus doit toujours être pris de la même manière pour éviter les fluctuations de concentrations :

- Avec ou sans nourriture,
- Soit en même temps, soit 4 heures après la prise de ciclosporine.



III.2.2.3.2. Evérolimus

Le CERTICAN[®] se présente sous deux formes galéniques :

- Comprimés enrobés : 0,25 mg ; 0,5 mg ; 0,75 mg et 1 mg.
- Comprimés dispersibles : 0,1 mg et 0,25 mg.

La posologie initiale recommandée dans les greffes rénales ou cardiaques est de 0,75 mg en deux prises par jour à 12 heures d'intervalle, à démarrer le plus tôt possible après la transplantation.

Le dosage à 1 mg, deux fois par jour, est réservé aux transplantations hépatiques. Il est recommandé d'administrer la dose initiale environ 4 semaines après la transplantation.

Si des adaptations posologiques sont nécessaires (en fonction de la réponse individuelle, des concentrations sanguines, de la tolérance... cf. chapitre III.3.2.3), elles doivent être réalisées à 4 ou 5 jours d'intervalle en raison de la demi-vie longue de l'évérolimus qui retarde l'atteinte de l'état d'équilibre. Les concentrations résiduelles d'évérolimus dans le sang total doivent être comprises entre 3 et 8 ng/mL. (51)

Les comprimés dispersibles doivent être utilisés pour des patients qui ont du mal à avaler les comprimés pelliculés car ces derniers ne doivent pas être écrasés. Les comprimés dispersibles doivent être dissous dans un récipient en plastique, une quantité maximale de 1,5 mg de CERTICAN[®] peut être dispersée dans 25 mL d'eau. (36)

Comme pour la RAPAMUNE[®], le CERTICAN[®] doit toujours être pris de la même manière pour éviter les fluctuations de concentrations :

- En même temps que la ciclosporine ou le tacrolimus
- Soit toujours pendant soit toujours en dehors du repas.

III.2.3. Antimétabolites : le mycophénolate

III.2.3.1 Considérations générales

Le CELLCEPT[®] se présente sous forme de différentes formes galéniques :

- Gélules à 250 mg et comprimés pelliculés à 500 mg.
- Poudre pour solution buvable à 1 g/5 mL.
- Poudre pour solution à diluer pour perfusion à 500 mg.

Le MYFORTIC[®] se présente en comprimés gastro-résistants à 180 et 360 mg. Cette forme galénique confère au MYFORTIC[®] des propriétés pharmacocinétiques différentes de celle du CELLCEPT[®] et permettrait de minimiser les effets indésirables digestifs du mycophénolate (cf. chapitre III.5.2.3.6) par libération du principe actif au niveau du duodénum.

Contrairement aux autres immunosuppresseurs, la posologie de mycophénolate chez les adultes n'est pas basée sur la taille ou le poids du patient. (52) La dose quotidienne de mycophénolate mofétil est de 2 à 3 g administrée en 2 ou 3 prises.



- En transplantation rénale, le traitement doit être initié dans les 72 heures après la greffe à la posologie de 1 g deux fois par jour (soit 5 mL de suspension buvable deux fois par jour pour la forme poudre pour suspension buvable).
- En transplantation cardiaque, le traitement doit débuter dans les 5 jours suivant la greffe à la dose recommandée de 1,5 g deux fois par jour soit une dose quotidienne de 3 g.
- En transplantation hépatique, CELLCEPT® est utilisé en perfusion administré pendant les 4 premiers jours suivant la greffe avec un relai par voie orale dès que possible, c'est-à-dire dès que la voie orale est tolérée. La dose quotidienne est la même que dans le cas d'une transplantation cardiaque.
- Pour la population pédiatrique, la posologie couramment utilisée est de 600 mg/m²/prise en deux prises par jour dans la limite d'une dose quotidienne de 2 g. La posologie est adaptée à la surface corporelle du jeune patient. Dans cette tranche d'âge, les facteurs cliniques sont à surveiller impérativement à cause d'une fréquence des effets indésirables plus élevée.

La solution pour perfusion est une forme alternative si la voie orale n'est pas tolérée par le patient. Cependant, son administration doit être envisagée pour une durée maximale de 14 jours et ne doit jamais être injecté en bolus ou par injection IV rapide. La solution doit être reconstituée puis diluée avec une solution de glucose à 5%. (52) (53)

Du fait de leurs masses moléculaires différentes, 1 g de mycophénolate mofétil correspond à 720 mg de mycophénolate sodique en équivalent mycophénolate. Ainsi, la dose de MYFORTIC® recommandée de 720 mg deux fois par jour en transplantation rénale (seule indication de l'AMM du MYFORTIC®) est équivalente à la dose de CELLCEPT® de 1 g deux fois par jour. Par ailleurs, les comprimés de MYFORTIC® ne doivent pas être écrasés pour éviter d'endommager l'enveloppe gastro-résistante de cette formulation. (54)

Des précautions sont à prendre pour la manipulation de ce médicament : les gélules de CELLCEPT® ne doivent pas être ouvertes ou écrasées afin d'éviter l'inhalation ou le contact direct de la poudre avec la bouche ou les muqueuses et pour ne pas modifier l'absorption du mycophénolate au niveau digestif. Il en est de même pour la suspension buvable reconstituée qui ne doit pas entrer en contact avec la peau ou les muqueuses. Si un contact de ce type a lieu, il faut nettoyer rapidement à l'eau et au savon les zones concernées. Les yeux doivent être rincés à l'eau courante. (53)

Enfin, le mycophénolate est contre-indiqué si le patient présente une hypersensibilité à la molécule et/ou aux excipients en raison d'un risque allergique important et doit faire l'objet de précautions particulières dans les contextes de projets d'enfant.

III.2.3.2 Considération particulière : projets d'enfant

Le mycophénolate présente une forte tératogénicité chez l'Homme justifiant toutes les précautions à prendre pour éviter une grossesse sous traitement. Des avortements spontanés et des malformations congénitales ont été rapportés plus fréquemment sous traitement par MPA : des avortements spontanés ont été rapportés chez 45 à 49% des femmes enceintes exposées et des malformations congénitales (le plus fréquemment des anomalies de l'oreille externe/moyenne, de la face, de l'œil, une cardiopathie congénitale, ...) pour 23 à 27% des naissances chez des femmes exposées. (53) (55) (56)



Compte tenu de sa forte tératogénicité, le mycophénolate est contre-indiqué :

- Chez les femmes enceintes (sauf en l'absence d'alternative) et allaitantes,
- Chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas au moins une méthode contraceptive efficace. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), une contraception est considérée comme très efficace si le nombre de grossesses non désirées pour 100 femmes pendant la première année d'utilisation correcte et régulière de la méthode est < 1 . Une initiation de traitement ne peut se faire qu'en présence d'un test de grossesse négatif pour éviter toute utilisation involontaire pendant la grossesse (même si en pratique, un test de grossesse a déjà été pratiqué avant la transplantation).

Un accord de soins doit donc être signé entre le médecin prescripteur et les patients, hommes et femmes, à chaque initiation de traitement (cf. Annexe 1) :

- Chez les femmes, au moins une contraception efficace doit être présente avant le début, pendant et jusqu'à six semaines après l'arrêt du traitement. Des tests de grossesse doivent être répétés si cela est jugé pertinent (mauvaise observance de la contraception par exemple). L'utilisation de deux méthodes contraceptives est recommandée, mais n'est plus obligatoire. (57)
- Une contraception efficace est également recommandée chez les hommes sexuellement actifs ou chez leur partenaire pendant le traitement et au moins 90 jours après l'arrêt même si des études cliniques n'indiquent pas de risque accru de malformations congénitales ou d'avortements spontanés pour des grossesses dont le père était traité par du mycophénolate. (58)

III.3. Pharmacocinétique et suivi thérapeutique pharmacologique (STP)

III.3.1. Anticalcineurines

La pharmacocinétique de la ciclosporine et du tacrolimus est caractérisée par une grande variabilité, intra- et interindividuelle, justifiant l'individualisation de leur posologie sur la base de leur suivi thérapeutique pharmacologique. Ces molécules hautement lipophiles sont des substrats de la glycoprotéine P (P-gp), localisée à la fois dans l'intestin et dans le foie, et des cytochromes P450 3A4 (CYP3A4) et 3A5 (CYP3A5), leur conférant des caractéristiques pharmacocinétiques et des profils d'interactions médicamenteuses relativement comparables. Leur biodisponibilité est relativement faible et très variable, notamment à cause de l'alimentation qui a une influence importante sur l'absorption de ces molécules. (59)

III.3.1.1 Pharmacocinétique de la ciclosporine (23) (43) (59)

La résorption de la ciclosporine est lente et variable, avec un pic de concentration (C_{max}) obtenu généralement entre 1 et 3 heures après l'administration et un important effet de premier passage hépatique. Les facteurs de variabilité de l'absorption de la ciclosporine sont notamment la forme galénique, la prise alimentaire et le cycle nyctéméral. La forme microémulsion de la spécialité NEORAL[®] a permis d'augmenter la biodisponibilité d'environ 30% par rapport à SANDIMMUN[®] et de diminuer les variations inter-individuelles. La prise alimentaire a moins d'influence sur NEORAL[®] que sur SANDIMMUN[®], cependant il a été observé qu'un repas riche en graisses retardait l'absorption de manière importante.

Ainsi, la prise à jeun est préférable pour une meilleure absorption, même si en pratique il faut surtout que la prise se fasse toujours de la même manière par rapport aux repas. NEORAL[®] procure un profil d'absorption plus régulier avec une moindre influence des prises alimentaires concomitantes et du rythme circadien que SANDIMMUN[®].

Le caractère lipophile de la ciclosporine lui confère un important volume de distribution. Dans le sang, environ 40 à 60% de la ciclosporine est séquestrée par les hématies. Dans le plasma, la liaison de la ciclosporine se fait à 90% aux lipoprotéines.

Du fait de son caractère lipophile, la ciclosporine passe la barrière hémato-placentaire mais ne constitue pas pour autant une contre-indication à la grossesse. Elle est excrétée dans le lait maternel, ce qui contre-indique en revanche l'allaitement.

Le métabolisme de la ciclosporine est principalement hépatique, et également intestinal, et implique le cytochrome 3A4. La ciclosporine est transformée en au moins 30 métabolites qui sont moins néphrotoxiques mais qui représentent moins de 10% de l'activité immunosuppressive. Par ailleurs, l'implication du CYP3A4 est à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses. Par exemple, la prise concomitante d'inhibiteurs enzymatiques tels que le pamplemousse augmente l'exposition à la ciclosporine et donc induit un risque de surexposition.

Enfin, l'élimination de la ciclosporine est principalement biliaire, avec seulement 6% de la dose excrétée retrouvée dans les urines. La demi-vie d'élimination est d'environ 11 heures chez les transplantés rénaux.

III.3.1.2 Pharmacocinétique du tacrolimus (23) (48) (59) (60)

Le tacrolimus est absorbé à tous les niveaux du tractus intestinal. Tout comme la ciclosporine, il est caractérisé par une faible résorption digestive avec une biodisponibilité par voie orale entre 20 et 25%, et par une C_{max} atteinte entre 1 et 3 heures après la prise. La variabilité inter et intra-individuelle est importante, conséquence d'un métabolisme présystémique par le CYP3A4 et du transport actif par la P-gp. La partie supérieure de l'intestin grêle constitue le site principal du phénomène de métabolisme de premier passage. D'autres facteurs, tels que sa faible solubilité dans l'eau ou l'altération de la motilité intestinale peuvent influencer la vitesse et le taux d'absorption du tacrolimus. Enfin, l'absorption du tacrolimus est diminuée en présence d'aliments, avec un effet particulièrement prononcé pour un repas riche en graisses mais un effet moindre pour un repas riche en sucres.

La lipophilie du tacrolimus lui confère un important volume de distribution. Dans le sang, il se lie fortement aux érythrocytes. Dans le plasma, le tacrolimus se lie à quasiment 99% aux protéines plasmatiques, principalement les lipoprotéines, l'albumine et α 1-glycoprotéine acide.

Comme la ciclosporine, le tacrolimus traverse la barrière hémato-placentaire sans que cela constitue une contre-indication à la prise pendant la grossesse et est excrété dans le lait maternel, contre-indiquant l'allaitement.

Le tacrolimus est une molécule largement métabolisée par les CYP3A4 et 3A5 hépatiques. Leur expression est fortement variable et polymorphe en fonction des individus. Le polymorphisme génétique du CYP3A5 a un impact sur l'exposition au tacrolimus, en particulier en début de greffe : elle est diminuée chez les expresseurs par rapport aux non-expresseurs. Environ 15 métabolites du tacrolimus sont formés au cours de cette étape



dont 5 ont été identifiés. Le dérivé 13-O-déméthylé, principal métabolite, semble avoir une activité immunosuppressive dix fois moins importante que celle du tacrolimus. Globalement, les métabolites du tacrolimus ne contribuent donc pas à son activité pharmacologique. Enfin, comme pour la ciclosporine, l'implication du CYP3A4 dans le métabolisme du tacrolimus induit un profil d'interactions médicamenteuses potentielles comparable.

La demi-vie du tacrolimus est longue et variable : elle peut être de 5 heures chez les transplantés cardiaques et aller jusqu'à 15 heures chez les transplantés rénaux. L'élimination se fait par voie biliaire avec moins de 2% de métabolites éliminés par voie urinaire. On retrouve 1% de tacrolimus sous forme inchangée dans les urines et les fèces montrant que la molécule est quasiment entièrement métabolisée.

III.3.1.3 Suivi thérapeutique pharmacologique des anticalcineurines (61)

La combinaison de la variabilité du profil pharmacocinétique de la ciclosporine et du tacrolimus et de la notion de médicament à marge thérapeutique étroite (écart entre la concentration minimale efficace et la concentration minimale toxique) justifie un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) régulier. Le STP des inhibiteurs de la calcineurine est donc **obligatoire**, d'autant plus qu'il est mentionné dans leur RCP.

Le STP est basé sur la mesure des concentrations sanguines d'immunosuppresseur qui constituent un indice d'exposition au médicament. Son objectif principal est d'individualiser les doses de médicament afin d'en compenser la variabilité et d'optimiser la prise en charge de chaque patient transplanté. Les posologies sont adaptées pour obtenir une bonne efficacité thérapeutique tout en minimisant le risque d'effets indésirables.

Les indices d'exposition pouvant être utilisés sont :

- Les concentrations à un temps donné : concentration résiduelle (C_0), concentration deux heures après la prise du médicament (C_2).
- L'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps (AUC) sur l'intervalle interdose (entre deux prises de médicament : 12 ou 24 heures selon le rythme d'administration). L'AUC représente l'exposition moyenne au médicament. En l'absence de modèles pharmacocinétiques, la détermination de l'AUC complète nécessite la réalisation de nombreux prélèvements sanguins sur l'intervalle interdose, ce qui limite son utilisation en routine. Ces contraintes ont conduit à l'utilisation d'AUC abrégées sur 4 heures (AUC_{0-4}) et à l'élaboration de modèles pharmacocinétiques et d'estimateurs bayésiens permettant aujourd'hui d'estimer l'AUC sur 12 ou 24 heures (AUC_{0-12} ou AUC_{0-24}) avec seulement 3 prélèvements sanguins. (62) (63) (64) (65)

La plupart des études menées sur la ciclosporine ont exploré les indices d'exposition C_0 et C_2 . (59) Une bonne corrélation entre l'AUC et les concentrations résiduelles (C_0) a été rapportée pour le tacrolimus, mais est un peu moins bonne pour la ciclosporine. La concentration deux heures après la prise (C_2) a été considérée un temps comme un meilleur reflet de l'exposition des patients à la ciclosporine et a donc été recommandée par divers auteurs. (28) (66) (67) Cependant pour être la plus fiable possible, la mesure de C_2 doit être effectuée au maximum 10 minutes avant ou après l'heure théorique, ce qui rend en pratique clinique la mesure peu flexible. Le suivi de C_2 est donc à présent quasiment abandonné et c'est le suivi de C_0 qui est le plus utilisé.



Les concentrations sanguines cibles de ciclosporine dépendent de l'organe greffé et du délai écoulé depuis la greffe (Tableau 2).

Tableau 2 : C₀ de ciclosporine recommandée en fonction de l'organe greffé et du délai post-greffe (52)

Organe	Phase aiguë (ng/mL)	A long terme (ng/mL)
Rein	150 – 300	75 – 150
Foie	250 – 350	100 – 200
Cœur	250 – 350	120 – 200
Poumon	220 – 320	140 – 220

La conférence de consensus sur le suivi thérapeutique du tacrolimus publiée en 2009 a proposé des cibles de C₀ de 10 à 15 ng/mL entre J0 et J42 après la transplantation, puis 5 à 10 ng/mL après J42 sans jamais dépasser 20 ng/mL, considéré comme seuil limite correspondant à un risque augmenté de toxicité. (52) Une nouvelle conférence de consensus publiée en 2019 a précisé ces cibles (68), qui peuvent également être adaptées en fonction de l'organe transplanté et de la stratégie immunosuppressive associée (Tableau 3). Par ailleurs, une cible minimale d'AUC₀₋₁₂ à 150 h.ng/mL a été proposée pour le tacrolimus en deux administrations quotidiennes dans la population adulte.

Les concentrations proposées en transplantation cardiaque et pulmonaires datent de près de 20 ans et nécessiteraient d'être revues, probablement à la baisse, en raison du risque rapporté dans certaines études d'insuffisance rénale aiguë dans les 2 premières semaines post-transplantation pour des C₀ > 15 ng/mL. (68)



Tableau 3 : C₀ de tacrolimus recommandée en fonction du type de transplantation, de la stratégie immunosuppressive et du délai post-transplantation (68)

Organe	Population Risque immuno- logique	Immunosuppresseurs associés	Délai post- transplantation	Cible (ng/mL)
Rein	Adultes Risque faible	Induction Ac anti-R-IL2 MMF Corticoïdes	Quel que soit le délai	4 – 12
		Induction ATG ou anti-R- IL2 Évérolimus Corticoïdes	0-2 mois	4 – 7
		Tous	> 2 mois	2 – 4
	Adultes Risque élevé	Tous	Quel que soit le délai	Cibles augmentées
	Enfants	Tous	Quel que soit le délai	10 – 20
Foie	Adulte	MMF ou Évérolimus Corticoïdes	< 1 mois	6 – 10
			> 1 mois	5 – 8
		Monothérapie ou induction uniquement	0-3 mois	10 – 15
			> 3 mois	5 – 10
	Stratégie sans corticoïdes	Quel que soit le délai	10 – 15	
Cœur et Poumon	Non précisé	Toutes	Quel que soit le délai	15 – 20

III.3.2. Inhibiteurs de la mTOR

La pharmacocinétique des inhibiteurs de la mTOR est caractérisée par une importante variabilité intra- et interindividuelle. Leur biodisponibilité par voie orale est faible et influencée par l'alimentation. Tout comme les inhibiteurs de la calcineurine, leur caractère lipophile leur confère des caractéristiques communes comme leur forte pénétration dans les hématies et un important volume de distribution. Les inhibiteurs de la mTOR sont caractérisés par un fort métabolisme hépatique. Ils sont substrats du cytochrome P450 3A4 et de la glycoprotéine-P ce qui est source de nombreuses interactions médicamenteuses. Leur élimination est principalement biliaire sous forme métabolisée.

III.3.2.1 Pharmacocinétique du sirolimus (34) (69) (70) (71) (72)

Après administration par voie orale, le sirolimus est rapidement absorbé mais présente une biodisponibilité d'environ 15% lors d'une administration concomitante avec de la ciclosporine. Cette faible biodisponibilité peut s'expliquer par un fort métabolisme hépatique et intestinal par les CYP3A4 et 3A5 et par l'inhibition métabolique exercée par la ciclosporine au niveau intestinal. Cependant, la biodisponibilité est supérieure pour la forme comprimé (+ 27%) par

rapport à la solution buvable. La concentration maximale (C_{max}) de sirolimus est obtenue environ 1 à 3 heures après administration en doses uniques ou répétées. Le seul paramètre qui reste significativement différent entre la forme buvable et la forme comprimé est le T_{max} (temps nécessaire pour atteindre la C_{max}) qui est retardé pour les comprimés.

Dans le sang, le sirolimus est largement distribué dans les cellules sanguines (95% dans les globules rouges, 1% dans les lymphocytes et 1% dans les plasmocytes). Les 3% restants se retrouvent dans le plasma, majoritairement (environ 40%) liés aux lipoprotéines. Le sirolimus est lipophile et se distribue largement dans les membranes lipidiques. Son important volume de distribution contribue à sa longue demi-vie d'élimination.

Le sirolimus est entièrement métabolisé par le foie et l'intestin par O-déméthylation et hydroxylation en de nombreux métabolites, dont les 7 principaux représentent moins de 10% de l'activité immunosuppressive. Les enzymes intervenant dans son métabolisme sont le CYP3A4 et dans une moindre mesure le CYP3A5. Du fait du polymorphisme génétique du CYP3A5, l'exposition au sirolimus est diminuée chez les expresseurs par rapport aux non expresseurs.

Les métabolites du sirolimus sont éliminés principalement par voie biliaire (seulement 2% sont retrouvés dans les urines). Sa demi-vie d'élimination est d'environ 62 heures, justifiant une administration quotidienne unique.

III.3.2.2 Pharmacocinétique de l'évérolimus (36) (69) (70) (73)

Tout comme le sirolimus, l'absorption de l'évérolimus est rapide et la C_{max} est atteinte en 1 à 2 heures après l'administration. La biodisponibilité de l'évérolimus est plus élevée que celle du sirolimus, elle est de l'ordre de 30%. Son absorption digestive est en revanche fortement diminuée par un repas riche en graisses (C_{max} et AUC réduites respectivement de 60% et 16%). De plus, l'évérolimus est un substrat de la P-glycoprotéine, facteur qui influence également l'absorption.

L'évérolimus se distribue à 75% dans les érythrocytes et dans le plasma, il se lie à 74% aux protéines plasmatiques. Il est caractérisé par un important volume de distribution, pouvant varier de 100 à 300 L.

Les voies métaboliques de l'évérolimus sont identiques au sirolimus et conduisent à la formation de métabolites, dont 6 métabolites principaux ont été identifiés, avec une activité immunosuppressive 100 fois plus faible que celle de la molécule mère. Ce métabolisme s'effectue dans le foie et le tractus intestinal par les CYP3A4, 3A5 et 2C8.

L'évérolimus est entièrement métabolisé et son élimination se fait à 98% dans les fèces. Sa demi-vie est plus courte que celle du sirolimus, elle est d'environ 30 heures. L'administration de cette molécule se fait deux fois par jour et l'état d'équilibre est atteint plus rapidement que pour le sirolimus.

III.3.2.3 Suivi thérapeutique pharmacologique des inhibiteurs de la mTOR

Comme les inhibiteurs de la calcineurine, les inhibiteurs de la mTOR sont caractérisés par une marge thérapeutique étroite et une forte variabilité intra et interindividuelle de la pharmacocinétique justifiant leur STP. Pourtant, son obligation n'est mentionnée que dans le

RCP du sirolimus. Le RCP du CERTICAN® stipule seulement que le STP est recommandé, du fait de sa pharmacocinétique plus linéaire par rapport à celle du sirolimus.

L'exposition aux inhibiteurs de la mTOR est influencée par la formulation, l'âge (pédiatrique ou adulte), le sexe, l'appartenance ethnique (noir ou non), la fonction hépatique, ou encore les interactions avec d'autres médicaments. (74) La mesure des concentrations sanguines permet d'adapter individuellement les posologies, tout en tenant compte des éventuels symptômes cliniques, des biopsies tissulaires et des paramètres biologiques.

Le choix des concentrations cibles est lié à la gestion de l'interaction pharmacodynamique-pharmacocinétique avec la ciclosporine. (69) Les doses et les concentrations en sirolimus doivent tenir compte à la fois de la suppression progressive de l'inhibiteur de calcineurine et de la perte d'interaction médicamenteuse pharmacocinétique d'inhibition métabolique entre les deux immunosuppresseurs (cf. chapitre III.3.2.1).

Il existe une bonne corrélation entre la C_0 et l'AUC pour le sirolimus et pour l'évérolimus. Ainsi, le STP repose sur le suivi des C_0 . Les cibles suivantes ont été proposées :

- Sirolimus associé à la ciclosporine (ajustée sur des C_0 compris entre 75 et 150 ng/mL) en transplantation rénale : 5 à 15 ng/mL. (74)
- Evérolimus en transplantation rénale : 3 à 8 ng/mL. (75) (76)

III.3.3. Antimétabolites : le mycophénolate

III.3.3.1 Pharmacocinétique du mycophénolate

Après administration, le MMF (CELLCEPT®) et le MPS (MYFORTIC®) sont tous les deux hydrolysés en MPA, pharmacologiquement actif, par des estérases présentes principalement dans le foie. Les concentrations en MMF ou MPS deviennent rapidement indétectables.

L'absorption du MPA diffère entre MMF et MPS. Elle est très rapide et très importante pour le MMF, avec une biodisponibilité de l'ordre de 80% chez les greffés rénaux. La C_{max} est généralement atteinte en 2 heures après la prise orale de CELLCEPT®. La rapidité d'absorption du MMF dans le tractus intestinal supérieur s'explique par une forte solubilité à bas pH. Après administration de MYFORTIC® chez les greffés rénaux, l'absorption du MPA est supérieure à 90% et la biodisponibilité de l'ordre de 70%. L'enrobage du mycophénolate sodique reste intact à un pH proche de 5 comme dans l'estomac alors qu'il est largement soluble à pH neutre comme dans l'intestin. La prise concomitante d'aliments peut retarder l'absorption et réduire la C_{max} , mais ne semble pas avoir d'impact sur la biodisponibilité par voie orale. (77)

Dans le sang, le MPA n'est quasiment pas distribué dans les éléments cellulaires. On le retrouve donc à 99,9% dans la fraction plasmatique. Dans le plasma, la liaison se fait principalement aux protéines à hauteur de 97,5% en particulier à l'albumine. La fraction restante est libre et correspond à la forme active qui inhibe l'IMPDH. Ainsi, certains facteurs peuvent augmenter la proportion de MPA libre active : par exemple, l'hypoalbuminémie, l'augmentation de l'urée en cas de troubles rénaux ou encore la compétition avec le métabolite principal du MPA (MPAG, cf. ci-dessous) qui se lie lui aussi fortement à l'albumine. Ces facteurs sont à prendre en compte car ils accélèrent la clairance plasmatique du MPA. (77)



Le MPA est complètement hydrolysé par déstérification puis glucuroconjugaison pour devenir un métabolite inactif, le 7-O-MPA-glucuronide (MPAG), qui n'a pas d'effet immunosuppresseur. Cette métabolisation a lieu principalement dans le foie, les intestins et éventuellement les reins par des enzymes UDP-glucuronosyltransférases (UGT). Les principales isoenzymes y participant sont les UGT 1A9 et 2B7 exprimées largement aux niveaux hépatique et rénal. Au moins deux autres métabolites mineurs du MPA sont formés : le 7-O-glucoside et un acyl-glucuronide AcMPAG qui, lui, possède une activité inhibitrice sur l'IMPDH. (77) (78) (79)

Le MPAG possède une particularité : lors de son excrétion dans la bile, il peut être hydrolysé par des glucuronidases bactériennes présentes dans le tractus intestinal et réabsorbé en tant que MPA. Ce cycle entéro-hépatique (Figure 4) se traduit par un second pic plasmatique du MPA entre 6 et 12 heures après l'administration du médicament. Certains médicaments peuvent interférer avec le cycle entéro-hépatique : c'est le cas des antibiotiques et de la ciclosporine, qui inhibe l'excrétion biliaire du MPAG et donc réduit l'exposition au MPA.

L'élimination du MPA est majoritairement urinaire à plus de 90% de la dose, dont 87% sous forme de MPAG, alors que l'on en retrouve seulement 6% dans les fèces. Moins de 1% de la molécule mère est présente dans les urines. (77)

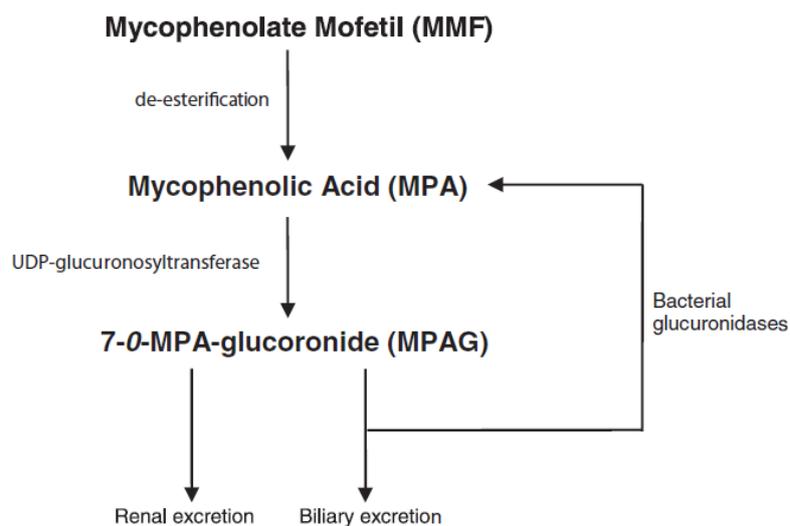


Figure 4 : Métabolisme, élimination et cycle entéro-hépatique du mycophénolate mofétil (MMF) (79)

III.3.3.2 Suivi thérapeutique pharmacologique du mycophénolate

Contrairement aux anticalcineurines et au sirolimus, la nécessité du STP pour le mycophénolate n'est pas mentionnée dans le RCP et fait l'objet de controverses. Pourtant, la pharmacocinétique du MMF est caractérisée par une grande variabilité intra- et interindividuelle (52) et de nombreuses études recommandent son STP, dans le but de compenser la variabilité de sa pharmacocinétique, notamment pour des patients à haut risque de rejet et pour en minimiser la toxicité.

Du fait de sa faible pénétration dans les éléments figurés du sang, le MPA est dosé dans le plasma.



A l'heure actuelle, aucun consensus n'a été établi sur le meilleur outil pour le suivi thérapeutique pharmacologique du MPA. (70) Le meilleur indicateur de l'exposition reste la mesure de l'AUC₀₋₁₂. Une augmentation du risque de rejet aigu a été rapportée pour des AUC₀₋₁₂ diminuées, suggérant une bonne association entre AUC et efficacité. (80) La cible recommandée d'AUC₀₋₁₂ après transplantation rénale est de 30 à 60 mg.h/L. (81) (82) D'après plusieurs études, la corrélation entre l'AUC et la concentration résiduelle est faible et l'association entre C₀ et efficacité ou toxicité n'a pas été démontrée, rendant le suivi des C₀ peu pertinent dans ce STP. En revanche, la mesure de la C_{max} serait un meilleur indicateur du risque de survenue d'effets indésirables, notamment de la toxicité digestive. (82) (83)

Plusieurs modèles pharmacocinétiques et estimateurs bayésiens fondés sur des stratégies d'échantillonnage limité ont été développés afin d'estimer l'AUC₀₋₁₂ du MPA après administration de CELLCEPT® sans que ça ne soit trop contraignant en pratique. (84) Par exemple, chez des greffés rénaux au-delà de 3 mois de traitement, des prélèvements à 20 min, 1 h et 3 h après l'administration du médicament permettent l'estimation de l'AUC₀₋₁₂. (80) (83) (85)

Même s'il existe une bioéquivalence entre le CELLCEPT® et le MYFORTIC®, la formulation à libération retardée entraîne un retard d'absorption et des C₀ supérieures et plus variables. Malgré les C₀ plus élevées, l'exposition globale au MPA est équivalente à celle obtenue après administration de mycophénolate mofétil. (86) (87) Le profil pharmacocinétique du MYFORTIC® est très variable et peu prévisible, il n'existe donc pour le moment aucun modèle pharmacocinétique permettant de décrire l'évolution des concentrations de MPA au cours du temps après administration de MYFORTIC®. A ce jour, le STP du MYFORTIC® sur la base d'une stratégie de prélèvements limités n'est donc pas possible en routine.

III.4. Interactions médicamenteuses

L'administration de **vaccins à virus vivants atténués** (tels que le vaccin contre la fièvre jaune) constitue une interaction commune à tous les immunosuppresseurs, et elle est contre-indiquée. En effet, les virus ou bactéries atténués, inoffensifs chez un sujet avec une immunité normale, peuvent se multiplier chez un patient immunodéprimé. De plus, l'administration de ce type de vaccins peut déclencher une « maladie vaccinale généralisée » éventuellement mortelle.

Outre cette interaction commune à tous les immunosuppresseurs, de nombreuses interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques peuvent être citées.

III.4.1. Interactions médicamenteuses avec les corticoïdes

Les interactions médicamenteuses avec les corticoïdes sont essentiellement pharmacodynamiques et peuvent être regroupées en trois catégories :

III.4.1.1 Risque hémorragique

Les **AINS** et les corticoïdes induisent par eux-mêmes une augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale du fait de l'irritation de la muqueuse digestive et de la fragilité vasculaire, leur association est déconseillée. L'association des corticoïdes avec l'acide

acétylsalicylique est déconseillée pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) et constitue une association à prendre en compte pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour).

Par ailleurs, l'association des corticoïdes aux **anticoagulants oraux** constitue une précaution d'emploi en raison du risque hémorragique propre à la corticothérapie associée au risque hémorragique induit par les anticoagulants.

III.4.1.2 Risque cardiaque lié à une hypokaliémie

Les corticoïdes ayant des propriétés hypokaliémiantes, leur association à des médicaments hypokaliémiantes tels que les **diurétiques hypokaliémiantes** ou les **laxatifs stimulants** est à prendre en compte.

De plus, l'hypokaliémie pouvant augmenter la toxicité de certains médicaments comme les **digitaliques**, leur association avec les glucocorticoïdes est également à prendre en compte.

Par ailleurs, l'association des corticoïdes avec des **médicaments qui allongent l'intervalle QT ou qui favorisent la survenue de troubles du rythme** augmente le risque de survenue de torsades de pointes (ex : érythromycine, certains neuroleptiques, anti-arythmiques). Il convient de faire une surveillance hydro-électrolytique des patients traités par corticothérapie au long cours, et de corriger toute hypokaliémie rapidement. Une hypokaliémie peut être suspectée devant une fatigue importante et l'apparition de douleurs musculaires ou de crampes.

III.4.1.3 Risque de déséquilibre du diabète

Les corticoïdes étant hyperglycémiantes, il existe une précaution d'emploi avec l'utilisation des **antidiabétiques oraux** et des **insulines**. Il convient de mettre en garde les patients souffrant de diabète sur le potentiel déséquilibre glycémique que peut engendrer les corticoïdes. Une adaptation éventuelle de la posologie des antidiabétiques lors du traitement par glucocorticoïde doit être envisagée. L'autosurveillance de la glycémie par le patient est à renforcer.

Par ailleurs, l'association de la **ciclosporine** avec la prednisolone est qualifiée de « à prendre en compte » dans le résumé des caractéristiques du produit de la prednisolone : la prednisolone est un substrat de la glycoprotéine-P (P-gp), qui est sujette à des variations de son expression et de sa fonction causée notamment par son inhibition ou son induction par certains médicaments. (88) La ciclosporine est à la fois substrat mais aussi un puissant inhibiteur de la P-gp. (89) En conséquence, l'association de la ciclosporine induit une augmentation de l'exposition à la prednisolone et de ses effets : réduction de la tolérance aux glucides, aspect cushingoïde plus important.

Enfin, compte tenu du caractère diabétogène du **tacrolimus** (cf. chapitre III.5.2.3.4), il existe un risque plus important de déséquilibre du diabète et de NODAT (New Onset Diabetes After Transplantation) en cas d'association corticoïdes – tacrolimus.



III.4.2. Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de la calcineurine

Les inhibiteurs de la calcineurine font l'objet d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques.

III.4.2.1 Interactions pharmacocinétiques

De nombreuses molécules sont connues pour leurs propriétés inhibitrices ou inductrices des enzymes impliquées dans le métabolisme des inhibiteurs de la calcineurine, provoquant une augmentation ou une diminution de leurs concentrations.

Ainsi, les **inhibiteurs calciques** (vérapamil, diltiazem), les **antifongiques azolés** (fluconazole, itraconazole, voriconazole), les **macrolides** (en particulier l'érythromycine) et les **antiprotéases** (darunavir, ritonavir) sont des molécules responsables d'une inhibition enzymatique du CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P et entraînent une augmentation de l'exposition aux inhibiteurs de la calcineurine. Le **pamplemousse** est aussi un inhibiteur enzymatique et sa consommation doit être évitée.

A l'inverse, les molécules responsables d'une induction enzymatique comme les **anticonvulsivants** (carbamazépine, phénobarbital), la **rifampicine** ou les **inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse** (éfavirenz) entraînent une diminution de l'exposition aux inhibiteurs de la calcineurine et un risque de diminution de l'efficacité. Les produits contenant du **millepertuis** (*Hypericum perforatum*) sont contre-indiqués lors d'une prise concomitante avec les immunosuppresseurs car il s'agit d'un puissant inducteur enzymatique.

Enfin, l'association de la ciclosporine avec les **statines** est contre-indiquée en raison d'un risque élevé de rhabdomyolyse, lié à une augmentation de l'exposition aux statines du fait de l'inhibition de l'OATP1B1 (transporteur hépatique) par la ciclosporine.(90) (91) (92)

III.4.2.2 Interactions pharmacodynamiques

Les interactions pharmacodynamiques avec les inhibiteurs de la calcineurine sont à surveiller car elles induisent une potentialisation de la toxicité des médicaments associés.

Ainsi, l'association des inhibiteurs de la calcineurine, néphrotoxiques, avec des médicaments eux-mêmes néphrotoxiques tels que les **aminosides**, l'**aciclovir**, l'**amphotéricine B** ou les **AINS** augmente le risque de néphrotoxicité et impose une surveillance étroite de la fonction rénale et des concentrations en médicaments afin de pouvoir adapter les doses (notamment pour les aminosides).

Le risque d'hypokaliémie est potentialisé par association aux diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et de l'anse), ainsi c'est une association à prendre en compte.

III.4.3. Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de la mTOR

Tout comme les inhibiteurs de la calcineurine, les voies de métabolisation et de transport des inhibiteurs de la mTOR passent par le CYP3A4, le CYP3A5 et la P-gp.



Par conséquent, les inhibiteurs de mTOR font l'objet des mêmes interactions pharmacocinétiques que les inhibiteurs de la calcineurines (cf. chapitre III.4.2).

III.4.4. Interactions médicamenteuses avec le mycophénolate

L'acide mycophénolique peut subir plusieurs interactions pharmacocinétiques avec des molécules toutes responsables d'une diminution des concentrations de l'immunosuppresseur :

- Les **anti-acides** et **inhibiteurs de la pompe à protons**, par diminution de l'absorption de l'acide mycophénolique ;
- Les médicaments inhibiteurs du cycle entéro-hépatique tels que la **ciclosporine**, la **cholestyramine** ou les **antibiotiques** comme la ciprofloxacine ou l'association amoxicilline-acide clavulanique ;
- Le **telmisartan**, la **rifampicine**, responsables de l'induction enzymatique des UGT.

III.5. Effets indésirables des immunosuppresseurs

III.5.1. Effets indésirables communs des immunosuppresseurs

Tous les immunosuppresseurs ont une immunosuppression non spécifique, c'est-à-dire qu'ils inhibent toutes les réponses sans se limiter à celles dirigées contre le greffon, rendant les patients immunodéprimés, quel que soit l'immunosuppresseur utilisé, très sensibles à toutes sortes d'infections et au développement de cancers. En effet, le phénomène naturel d'apoptose des cellules ne s'exerce plus lorsque le système immunitaire est affaibli et un développement anarchique des cellules peut alors être observé entraînant la prolifération de cellules cancéreuses.

III.5.1.1 Infections

Du fait de l'immunosuppression, les patients transplantés présentent un risque augmenté d'infections bactériennes, virales, parasitaires et fongiques. Chez ces patients, les infections sont généralement plus fréquentes et plus sévères que dans la population générale, mais également opportunistes et récidivantes. Parmi les infections opportunistes, citons :

III.5.1.1.1. Les infections à CMV

Parmi les infections, la primo-infection ou la réactivation du cytomégalovirus (CMV) est l'une des infections opportunistes les plus courantes chez les patients transplantés.

Le CMV est un virus appartenant à la famille des *herpesviridae* qui présente une large distribution au niveau mondial (93), sa séroprévalence est de l'ordre de 90% dans certaines régions du monde (Inde, Brésil...) et d'environ 50% dans les pays occidentaux. (94) Alors que chez le sujet immunocompétent l'infection à CMV passe la plupart du temps inaperçue ou se manifeste par un syndrome grippal, le CMV représente une importante cause de morbidité et de mortalité après transplantation. En effet, l'infection à CMV est associée à un risque accru de rejet aigu, de lésions chroniques du greffon (néphropathie, bronchiolite oblitérante (95),

vasculopathie coronaire (96)) et d'apparition d'autres complications infectieuses (bactériémie, maladies fongiques invasives...) mais aussi de maladie lymphoproliférative post-transplantation (post-transplantation lymphoproliferative disorder, PTLD). (97)

Le statut sérologique du receveur et du donneur constitue un facteur de risque majeur, ainsi les patients les plus à risque sont les receveurs de sérologie négative au CMV avant transplantation recevant un greffon d'un donneur séropositif. D'autres facteurs de risque peuvent être associés au développement d'une infection à CMV :

- La transplantation pulmonaire : ce type de transplantation est plus à risque que les autres ;
- Les facteurs qui altèrent la capacité immunitaire : âge, comorbidités médicales, déficits immunitaires acquis ou innés (94) ;
- Les doses de corticoïdes : par exemple, des doses importantes de corticoïdes sont liées à une incidence plus élevée que la prise d'inhibiteurs de la mTOR (93).

Le dépistage du CMV chez les patients transplantés se fait soit par la détection d'une antigénémie CMV (présence de la phosphoprotéine virale pp65) ou par quantification de la charge virale. La première méthode n'est quasiment plus utilisée du fait de sa lourdeur de mise en œuvre et du délai à respecter entre le prélèvement sanguin et la réalisation de la technique de détection. La quantification du génome du CMV se fait par amplification génique par polymérisation en chaîne (PCR), c'est une méthode sensible, précise, reproductible et adaptée aux grandes séries. La détection d'IgG anti-CMV est le signe d'une infection ancienne. (94)

En fonction du risque d'infection par le CMV, deux stratégies de prévention différente peuvent être mises en place : la prophylaxie antivirale ou le traitement préemptif. Le traitement prophylactique consiste à administrer, d'emblée après la transplantation, un antiviral chez les receveurs à haut risque de développer une infection à CMV pendant au moins 3 mois. Le traitement préemptif est destiné aux patients à moindre risque (en fonction de l'organe transplanté ou du degré d'immunosuppression) et correspond à la surveillance de la charge virale au cours des premiers mois post-greffe. Un traitement antiviral est initié seulement si la charge virale atteint un certain seuil indiquant un risque élevé de survenue de primo-infection ou de réactivation du virus. (94)

III.5.1.1.2. Les infections à *Pneumocystis*

Les pneumonies à *Pneumocystis jirovecii* (ou *P.carinii*), champignon opportuniste qui se localise dans les alvéoles pulmonaires, sont également des infections fréquentes chez les patients immunodéprimés. Depuis les années 2000, l'incidence chez les receveurs d'organes solides est en forte augmentation, surtout chez les greffés rénaux.

Les six premiers mois post-transplantation sont les plus à risque. Depuis la mise en place d'une prophylaxie anti-infectieuse chez des patients avec des facteurs de risque identifiés (antécédents de pneumocystose ou d'infection à CMV, lymphopénie, leucopénie ou neutropénie prolongée, niveaux d'immunosuppression élevés), les pneumocystoses ont quasiment été éliminées au cours de la 1^{ère} année post-transplantation mais apparaissent plus tard.

Contrairement aux patients atteints du SIDA, il n'existe pas de consensus clair sur la période de prophylaxie à mettre en place chez les receveurs d'organes solides. En général, elle est de



minimum 3 mois jusqu'à environ 12 mois après la greffe. La prophylaxie de choix utilisée est le cotrimoxazole (association triméthoprime/sulfaméthoxazole) à la posologie habituelle de 160 mg / 800 mg administré 3 fois par semaine qui a permis de réduire de 85% l'incidence des pneumocystoses chez les transplantés. (98)

III.5.1.2 Pathologies cancéreuses

Malgré une meilleure survie et la réduction de survenue de rejets aigus, le risque de cancer est multiplié par 3 chez les patients transplantés par rapport à la population générale et constitue une cause importante de mortalité chez ces patients. (99)

L'incidence des cancers augmente avec le délai post-greffe et donc la durée de l'immunosuppression. (100) A titre d'exemple, les données du registre 2018 de l'ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation) concernant les patients transplantés pulmonaires entre janvier 1994 et juin 2016 rapportent le développement d'une tumeur maligne un an, cinq ans et dix ans après la transplantation chez respectivement 5,3, 19,6 et 31,7% des patients. (41) Ces chiffres étaient respectivement de 5,2, 16 et 27,9% chez les transplantés cardiaques pour cette même période. (101)

Les principaux cancers observés après transplantation sont les cancers cutanés et les lymphomes (Post Transplant Lymphoproliferative Disorder, PTLD).

III.5.1.2.1. Cancers cutanés

Les cancers de la peau représentent 40 à 50% de toutes les tumeurs malignes après la greffe et sont à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité significatives, car ils ont tendance à être plus agressifs que les cancers de la peau dans la population générale. (102) Un rendez-vous annuel chez un dermatologue est indispensable pour contrôler ce risque.

III.5.1.2.2. Syndromes lymphoprolifératifs

Les lymphomes et syndromes prolifératifs post-transplantation représentent 21% de tous les cancers rapportés chez les patients transplantés.

Le PTLD correspond à une prolifération des cellules B induite par le virus d'Epstein-Barr (EBV), qui appartient à la même famille que le CMV. C'est une complication sévère de la transplantation, qui est significativement associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité des receveurs d'organes.

L'incidence globale des PTLD chez les receveurs d'organes solides est en constante augmentation depuis une quinzaine d'années. (103) (104) Les transplantés rénaux ont la plus faible incidence de PTLD (de 0,8 à 2,5%) alors qu'elle est bien plus élevée chez les transplantés pulmonaires (de 3 à 10%). (104) Ils apparaissent pendant la première année post-greffe dans 70% des cas lorsque la dose d'immunosuppresseurs est la plus haute.

Une séronégativité à l'EBV avant la transplantation est l'un des principaux facteurs de risque de PTLD auquel s'ajoutent le type de traitement d'induction et l'immunosuppression cumulée. (105) (106) L'utilisation d'un traitement d'induction par des anticorps anti-lymphocytaires est un des facteurs de risque les plus connus des PTLD. (100)



III.5.1.3 Altération de la numération de la formule sanguine (NFS)

Une surveillance régulière de la NFS doit être faite lors d'un traitement par immunosuppresseurs car ils peuvent entraîner une hématotoxicité. Le risque de leucopénies, thrombopénies ou d'anémies est augmenté avec tous les immunosuppresseurs, mais surtout avec les anti-métabolites et les inhibiteurs de mTOR, pour lesquels l'altération de la formule sanguine est considérée comme « très fréquente » (troubles qui s'observent chez plus de 1 patients sur 10 traités) dans les RCP.

III.5.2. Effets indésirables spécifiques des immunosuppresseurs

Outre les effets indésirables liés à l'immunosuppression, les effets indésirables atteignant les systèmes cardiovasculaire, rénal, neurologique et gastrointestinal sont fréquents et peuvent considérablement altérer la qualité de vie des patients transplantés. Ces effets sont plus ou moins spécifiques de certaines classes d'immunosuppresseurs ou de certaines molécules.

III.5.2.1 Effets indésirables liés à l'induction

III.5.2.1.1. Effets indésirables des immunoglobulines

Les principaux effets indésirables liés à l'administration d'immunoglobulines de lapin anti-thymocytes sont les suivants :

- Signes généraux : nausées, vomissements, vertiges ou fièvre à la suite de la perfusion.
- Maladie sérique (myalgies, urticaire, fièvre, arthralgies), qui correspond à une hypersensibilité de type III et qui régresse spontanément ou rapidement sous corticothérapie.
- Troubles hématologiques fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) surtout une lymphocytopénie mais aussi neutropénie ou thrombopénie.
- Infections, lymphomes ou tumeurs malignes. (24)

III.5.2.1.2. Effets indésirables du basiliximab

Selon plusieurs études, le basiliximab présente un profil de tolérance amélioré par rapport à celui du sérum anti-lymphocytaire, pour une efficacité anti-rejet similaire (excepté chez les patients présentant un risque élevé de rejet). (107) (108) (109)

Le RCP du SIMULECT® rapporte les résultats de 4 essais cliniques sur le basiliximab, randomisés, en double aveugle et contrôlés contre placebo chez des patients transplantés rénaux, comme traitement d'induction en association avec différents traitements immunosuppresseurs. Dans ces quatre études, les effets indésirables observés chez 590 patients traités par la dose recommandée de basiliximab se sont révélés comparables à ceux des 595 patients traités par placebo. (42) Ainsi, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 20%) dans les deux groupes de traitement étaient : constipation et nausées ; œdèmes périphériques ; infections urinaires et respiratoires...



Les études comparant le taux d'infections à CMV entre le basiliximab et le sérum anti-lymphocytaire ont des résultats contradictoires. Malgré tout, toutes les études ont montré un excellent profil de tolérance pour le basiliximab sans augmentation du nombre de tumeurs, d'infections ou de décès. Ainsi son schéma thérapeutique à deux doses, indépendant du poids corporel et son efficacité comparable à celle du sérum anti-lymphocytaire font du basiliximab un traitement intéressant dans la prévention des rejets aigus chez les transplantés rénaux. (109) (110) (111) (112)

III.5.2.2 Effets indésirables liés à la corticothérapie

A de fortes posologies et lors d'une utilisation à long terme, les corticoïdes sont la source de nombreux effets indésirables liés à la persistance d'une action de type glucocorticoïde avec un impact sur les métabolismes glucidique, protidique, lipidique et hydroélectrolytique.

III.5.2.2.1. Troubles métaboliques

Les glucocorticoïdes ont un **effet hyperglycémiant** par modification du métabolisme glucidique. Ils augmentent la néoglucogénèse au niveau hépatique par stimulation de la lipolyse et du catabolisme protéique (métabolisme hépatique orienté vers la synthèse de glucose) et entraînent une baisse de la capture et de l'utilisation du glucose par les tissus périphériques, le tout se traduisant par une augmentation de la glycémie.

Par ailleurs, l'action des corticoïdes sur le métabolisme protidique est liée à celle sur le métabolisme glucidique. Les corticoïdes induisent une baisse de la synthèse et une augmentation du catabolisme protéique, à l'origine d'une **fonte musculaire**.

Enfin, l'action des corticoïdes sur le métabolisme lipidique est orientée vers la lipolyse pour produire du glycérol. Sur le long terme, la masse grasseuse est redistribuée avec une obésité facio-tronculaire caractéristique d'un **syndrome de Cushing iatrogène**.

III.5.2.2.2. Troubles du métabolisme phospho-calcique et modifications du tissu osseux

Les corticoïdes au long cours induisent un **risque ostéoporotique** important, par action sur le métabolisme phosphocalcique et sur les tissus osseux (augmentation de la résorption osseuse). La prise de corticoïdes induit une augmentation de l'élimination rénale du calcium et une baisse de son absorption intestinale, provoquant une baisse de la calcémie. Cette diminution de la calcémie est compensée par l'organisme, par le biais d'une augmentation de la sécrétion de parathormone, qui engendre une augmentation de l'activité ostéoclastique.

III.5.2.2.3. Troubles de l'équilibre hydro-électrolytique

Les corticoïdes ont un effet **hypokaliémiant** et sont à l'origine d'une **rétention hydrosodée** par fixation sur les récepteurs aux minéralocorticoïdes. Un traitement prolongé peut augmenter le **risque cardiovasculaire** et d'**hypertension**.



III.5.2.3 Effets indésirables du traitement d'entretien (autres immunosuppresseurs)

III.5.2.3.1. Complications cardiovasculaires

Les troubles cardiovasculaires sont fréquents après une transplantation d'organe solide et peuvent entraîner la perte du greffon voire le décès du receveur.

L'hypertension artérielle représente l'un des effets indésirables les plus courants chez les patients traités par les anti-calcineurines ou les inhibiteurs de la mTOR.

Les inhibiteurs de la calcineurine affectent plusieurs systèmes intervenant dans la régulation de la pression artérielle : activation du système rénine-angiotensine et de l'endothéline, augmentation de l'activité du système nerveux sympathique, inhibition de la production de monoxyde d'azote et donc de la vasodilatation médiée par ce dernier et augmentation de la production de radicaux libres. Tous ces changements conduisent à une vasoconstriction systémique et rénale à l'origine de l'hypertension (Figure 5). Après une greffe, l'association de plusieurs traitements antihypertenseurs est souvent nécessaire pour contrôler les fluctuations de la pression artérielle. (113)

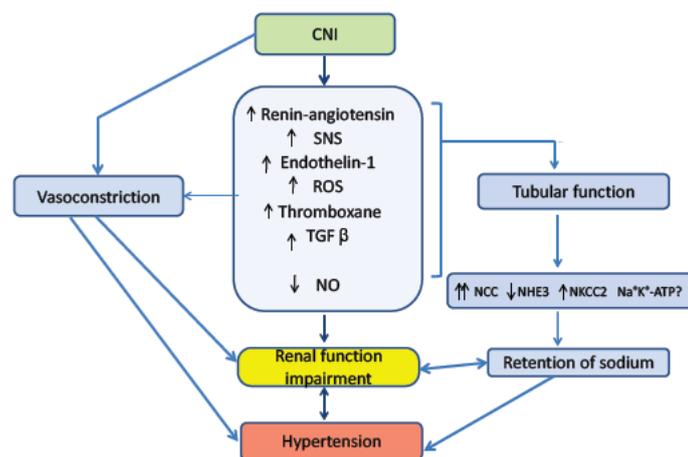


Figure 5 : Mécanismes physiopathologiques de l'hypertension et la néphrotoxicité induits par les inhibiteurs de la calcineurine (CNI) (113)

CNI calcineurin inhibitor; NO nitric oxide; ROS reactive oxygen species; SNS sympathetic nerve activity; NCC renal sodium chloride co-transporter; NHE3 proximal sodium hydrogen exchanger type 3; NKCC2 sodium potassium chloride co-transporter type 2; Na⁺-K⁺-ATPase sodium-potassium pump

III.5.2.3.2. Troubles rénaux

Les inhibiteurs de la calcineurine sont néphrotoxiques. Cette néphrotoxicité est dose-dépendante et résulte d'une diminution de la synthèse des prostaglandines vasodilatatrices, du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire. Elle peut être fonctionnelle (à la suite d'une hypertension, une hyperkaliémie...) et/ou structurelle (modifications vasculaires tubulaires marquées). (114)

Le dysfonctionnement rénal peut être aigu par vasoconstriction de l'artériole afférente entraînant une baisse de la filtration glomérulaire, une augmentation de la créatinine sérique,

une hypertension et une hyperkaliémie. Il est réversible par réduction des doses d'anti-calcineurine. Toutefois une fibrose progressive peut s'installer à plus long terme, le dysfonctionnement devenant alors chronique peut conduire à une insuffisance rénale irréversible. (113) Ce mécanisme de néphrotoxicité rejoint les mécanismes physiopathologiques de l'apparition d'une hypertension post-transplantation discutés ci-dessus.

III.5.2.3.3. Troubles hydro-électrolytiques

L'**hyperkaliémie** et l'**acidose** sont observées principalement sous traitement par des inhibiteurs de la calcineurine. Ils entraînent un déficit en aldostérone et donc une altération de la réabsorption des ions sodium et de la sécrétion des ions potassium par les cellules des tubes collecteurs.

III.5.2.3.4. Troubles métaboliques

L'**hyperglycémie** et le **diabète de novo** (new onset diabetes ou NODAT) sont des effets indésirables connus des inhibiteurs de la calcineurine, en particulier du tacrolimus. Par comparaison à la ciclosporine, il a été montré que le tacrolimus avait un effet diabétogène plus important : en effet, six mois après une greffe rénale, l'incidence des NODAT est de 26% pour les patients traités par ciclosporine contre 33,6% pour les ceux traités par tacrolimus. La proportion de patients avec un diabète *de novo* ayant besoin d'un traitement à base d'insuline et d'antidiabétiques oraux est plus faible pour ceux traités par ciclosporine que ceux par tacrolimus. (115) (116) Cette tendance s'observe également chez les greffés hépatiques, cardiaques et pulmonaires (11,1% de NODAT chez les patients traités par tacrolimus contre 6,2% pour ceux par ciclosporine). (117) Le risque d'apparition d'un diabète post-greffe est d'autant plus important lorsque les patients sont sous corticostéroïdes de manière concomitante avec les inhibiteurs de la calcineurine (cf. chapitre III.5.2.2.1). Le tacrolimus agit en supprimant la sécrétion d'insuline par inhibition de la transcription des ARN_m dans les cellules du pancréas. (114)

Il a également été démontré que le sirolimus est diabétogène par augmentation de la résistance à l'insuline et apparition d'une insuffisance pancréatique. Ainsi, la prise de cette molécule augmente l'incidence de l'apparition de NODAT indépendamment de la prise de tacrolimus. (118)

Par ailleurs, 60% des patients transplantés rénaux ont une **dyslipidémie**, avec une augmentation de toutes les fractions (LDL-cholestérol, HDL-cholestérol, triglycérides...). L'activité de la lipoprotéine lipase est réduite par les inhibiteurs de la calcineurine, qui modifient le métabolisme des acides biliaires et réduisent l'expression des récepteurs LDL. Le tacrolimus a une plus faible incidence sur le système lipidique que la ciclosporine. (103) Toutefois, les dyslipidémies s'observent essentiellement avec les inhibiteurs de mTOR mais leur mécanisme entraînant ces effets reste inconnu.

Les dyslipidémies sont des facteurs de risque cardiovasculaires importants et doivent être absolument pris en compte.



III.5.2.3.5. Troubles neurologiques

Les **tremblements** sont les effets indésirables neurologiques les plus fréquents des inhibiteurs de la calcineurine, surtout en début de traitement avec une plus grande fréquence pour le tacrolimus. Ils sont le plus souvent légers et plus ou moins bien tolérés par les patients. Ce ressenti différent peut avoir un impact plus ou moins grand sur le quotidien des transplantés.

Des **céphalées** fréquentes et des **insomnies** ont été observées pour les deux molécules, mais avec une plus grande fréquence pour le tacrolimus (chez plus de 1 patient sur 10).

Des effets indésirables plus graves sont possibles mais ils sont relativement rares (convulsions, coma, leucoencéphalopathies postérieures souvent précoces, à l'initiation du traitement...) (103) et sont associés à des concentrations en tacrolimus dans le sang très élevées.

III.5.2.3.6. Troubles digestifs

Les effets indésirables gastro-intestinaux sont fréquents. Ces troubles, à type de constipation/diarrhée, nausées/vomissements et douleurs abdominales, surviennent chez près de 40% des receveurs d'organes solides et sont le plus souvent dose-dépendants (119).

La toxicité gastro-intestinale constitue l'effet indésirable le plus fréquemment associé à la prise de MMF. Cette toxicité est caractérisée par des **nausées et vomissements**, des **diarrhées** et des **douleurs abdominales**. Des hémorragies et des perforations intestinales ont pu être observées mais restent rares. Ces effets gastro-intestinaux sont souvent dose-dépendants et disparaissent à long terme. Des études ont associé les complications gastro-intestinales à des doses de MMF supérieures à 3 g/jour. Ces effets seraient entraînés par une irritation du tractus gastro-intestinal par la molécule d'acide mycophénolique, accentuée par le cycle entéro-hépatique qui entrainerait localement des concentrations élevées en MPA à ce niveau. Le mécanisme d'action du MPA entraîne une inhibition de la prolifération des cellules épithéliales basales de l'intestin grêle qui sont dépendantes à environ 50% de la voie *de novo* de la synthèse des purines. (120)

Les diarrhées sont fréquentes lors de la prise de tacrolimus (dans une étude, 72% des receveurs d'organes rapportent avoir des diarrhées sous tacrolimus, contre 47% avec la ciclosporine). (114) Ainsi, la toxicité digestive du mycophénolate mofétil peut être amplifiée en cas d'association du MMF à la molécule de tacrolimus.

Enfin, bien que la plupart du temps liés à la prise des immunosuppresseurs eux-mêmes, les troubles digestifs peuvent également être la manifestation d'infections gastro-intestinales plus fréquentes du fait de l'immunosuppression importante engendrée par ces médicaments (cf. chapitre III.5.1.1).

III.5.2.3.7. Troubles musculosquelettiques

Les **retards de cicatrisation** et **douleurs articulaires** sont courants lors de la prise d'inhibiteurs de la mTOR. Ces propriétés anti-fibrosantes sont d'ailleurs mises à profit dans la pose de stents cardiaques.



III.5.2.3.8. Troubles cutanéomuqueux

Bien que bénin médicalement, l'**hirsutisme**, effet indésirable caractéristique de la ciclosporine, ne doit pas être ignoré car il peut être mal vécu, affecter le quotidien des patients et avoir un impact sur l'observance.

La ciclosporine peut également entraîner une **hyperplasie gingivale** importante par son activité collagénolytique au niveau des gencives. Cet effet indésirable très gênant peut justifier la substitution de la ciclosporine par un traitement par tacrolimus.

Enfin, les **aphtes** sont très fréquents lors d'un traitement par inhibiteurs de mTOR ou MMF et peuvent être très handicapants pour les patients, notamment pour la prise alimentaire.

Enfin, l'activité antilymphangiogénique du sirolimus est à l'origine de complications lymphatiques qui se manifestent cliniquement par l'apparition d'**œdèmes** et de **lymphœdèmes des membres** principalement. L'altération de la fonction lymphatique par le sirolimus entraîne une stase de la lymphe par inhibition de la prolifération et de la migration des cellules endothéliales lymphatiques induite par le facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF). (121) (122)



IV. Eléments d'approche du patient transplanté à l'officine

IV.1. Parcours de soins des patients depuis la loi HPST

IV.1.1. Les nouvelles missions du pharmacien

Depuis la loi Hôpital, patients, santé et territoire (HPST) de 2009 (123) et la convention pharmaceutique de 2012, les pharmaciens ont vu leur rôle auprès des patients profondément élargi afin de devenir de véritables acteurs dans la coordination des soins. Des missions telles que les entretiens pharmaceutiques, les bilans partagés de médication, les opérations de dépistage (diabète, angines à streptocoque A, grippe) et la vaccination antigrippale ont été introduites et sont aujourd'hui de plus en plus pratiquées au sein des officines.

Grâce à ses champs d'intervention plus larges en matière de prévention, de dépistage et de coordination des soins, la place du pharmacien d'aujourd'hui dans le parcours de soins du patient est largement renforcée.

A l'heure actuelle, les entretiens pharmaceutiques ne sont proposés qu'aux patients asthmatiques et sous anticoagulants oraux. Par ailleurs, les bilans partagés de médication s'adressent aux patients de 65 ans et plus, souffrant d'au moins une ALD, ou aux patients de 75 ans et plus, bénéficiant de traitements pour lesquels au moins cinq molécules sont prescrites pour une durée de six mois. Bien que leur champ d'application soit à ce jour restreint, ces deux outils sont adaptés à l'accompagnement des patients transplantés. Ainsi, en plus de la dispensation des médicaments et des conseils associés, le pharmacien peut mettre à profit ses compétences au service du patient en coordination avec les autres professionnels de santé.

IV.1.2. L'éducation thérapeutique du patient (ETP)

Selon la définition de l'OMS, l'éducation thérapeutique du patient « vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. 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, à collaborer ensemble et à assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge, dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie ». (124)

Depuis la loi HPST (123), l'éducation thérapeutique du patient a été inscrite au code de la santé publique et elle est reconnue comme s'inscrivant dans le parcours de soins du patient. (125) L'ETP est un accompagnement pluridisciplinaire du patient dans lequel le pharmacien a un rôle important à jouer. Ainsi, l'article 38 de la loi HPST inclut dans les nouvelles missions du pharmacien la possibilité de « participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients ».

Du fait de son contact fréquent et régulier avec les patients et de ses compétences et connaissances pharmaceutiques, le pharmacien d'officine peut facilement « informer et sensibiliser, aider à la compréhension de la maladie et des traitements, promouvoir le bon



usage des médicaments, apprendre et renforcer les conseils de prise, aider à l'apprentissage de l'autosurveillance, accompagner et soutenir les patients ». (125)

L'ETP se base avant tout sur les besoins propres du patient. Ainsi, le pharmacien d'officine, par sa bonne connaissance de sa patientèle et de son environnement, peut tout à fait s'intégrer dans les programmes d'ETP. Il peut par exemple aborder la connaissance des traitements et les risques associés, les règles hygiéno-diététiques ou encore les précautions à prendre lors de la prise des médicaments.

L'HAS a émis plusieurs recommandations et un guide méthodologique visant à élaborer et évaluer les programmes d'ETP pour les maladies chroniques (126). Plusieurs aspects réglementaires doivent être respectés. Ainsi, pour être autorisés par les agences régionales de santé (ARS), les programmes d'ETP doivent respecter un cahier des charges national et un certain nombre de compétences sont requises par les professionnels de santé pour pouvoir dispenser l'ETP.

IV.2. Accompagnement pharmaceutique du patient transplanté

IV.2.1. Lien ville-hôpital

La coordination entre l'hôpital et les officines de ville est primordiale afin d'assurer une bonne prise en charge des patients transplantés, dans la continuité des soins reçus dans le service hospitalier.

Le travail de coordination à effectuer doit surtout se concentrer sur les points critiques que sont l'entrée à l'hôpital et la sortie avec le retour à domicile. Le pharmacien d'officine est un maillon essentiel de ce lien. Il peut être une source d'informations pour la conciliation à l'entrée du patient par exemple et être amené à fournir les dernières ordonnances et dispensations effectuées ainsi que l'historique médicamenteux. Le dossier pharmaceutique doit continuer à être alimenté au cours de l'hospitalisation. A la sortie du patient, tous les documents utiles devraient être transmis aux professionnels de santé désignés par le patient, dont son pharmacien d'officine habituel (ordonnances de sortie, synthèse d'hospitalisation, courrier d'informations...). (127)

Le but est de favoriser au maximum la circulation de toutes sortes d'informations sur les patients entre l'hôpital et la ville pour assurer la prise en charge la plus efficace possible de ces patients. Un meilleur décloisonnement entre la ville et l'hôpital permettrait de faciliter et de rendre plus cohérent le parcours de soins des patients atteints de maladies chroniques tels que les patients transplantés.

IV.2.2. Appropriation du traitement et de la greffe par le patient

Le traitement immunosuppresseur doit être pris à vie par les patients transplantés. Celui-ci occasionne de nombreuses contraintes pouvant impacter la vie des patients, et la bonne observance au traitement n'est pas toujours assurée. De plus, en fonction de l'organe greffé et des éventuelles complications engendrées par les immunosuppresseurs, ces patients ont souvent beaucoup de médicaments associés. Ainsi, le pharmacien d'officine tient une place privilégiée auprès d'eux pour les accompagner dans leur quotidien.



IV.2.2.1 Gestion des contraintes de vie

- **Organisation dans la prise du traitement**

Il est très important que le traitement immunosuppresseur et les médicaments associés soient pris régulièrement et ne soient jamais arrêtés. Les immunosuppresseurs demandent une bonne organisation au quotidien car ils doivent être pris à intervalles réguliers, toutes les 12 heures ou toutes les 24 heures en fonction des médicaments, et toujours à la même heure. Dans la mesure du possible, les mêmes conditions de prise doivent toujours être respectées (avec ou en dehors d'un repas). Aussi, le moment de prise doit être choisi afin de se placer dans des conditions favorables pour éviter un oubli.

Les patients peuvent utiliser diverses méthodes afin de les aider dans la prise quotidienne de leur traitement : l'utilisation d'un pilulier ou d'alarmes récurrentes aux heures de prise, le choix d'un endroit « stratégique » de stockage des médicaments (par exemple où ils sont sûrs de poser les yeux dessus chaque jour), l'association de la prise de médicaments à un geste du quotidien. Ces méthodes peuvent être proposées par le pharmacien mais doivent surtout être adaptées à chaque patient qui choisira les astuces qui lui conviennent le mieux. Les piluliers présentent l'avantage de permettre une identification rapide des oublis (si le médicament est encore dedans alors qu'il aurait dû être pris, il n'y a pas de doute possible). Malgré tout, l'utilisation d'un pilulier présente certains inconvénients : par exemple, lorsque les médicaments sont trop volumineux, il peut être difficile de les faire rentrer dedans. La recherche d'une taille de pilulier adaptée est importante. De plus, lors des modifications de doses qui sont fréquentes avec les immunosuppresseurs, surtout en début de traitement, la préparation du pilulier à l'avance peut engendrer des confusions et donc un risque d'erreur médicamenteuse.

- **Modalités de prise**

Certains RCP (comme celui du tacrolimus) précisent que le médicament doit être pris immédiatement après avoir été sorti de la plaquette thermoformée. En pratique, le déconditionnement par le patient peut être toléré s'il permet des conditions favorables à une bonne observance, par exemple lors de l'utilisation un pilulier, mais la méthode doit être standardisée (soit toujours déblisteriser le médicament, soit jamais).

Les immunosuppresseurs se présentent la plupart du temps sous forme de gélules ou de comprimés. Les gélules ne doivent jamais être ouvertes et les comprimés ne doivent jamais être coupés ou écrasés au risque de diminuer leur efficacité. En étant en contact régulier avec les patients transplantés, le pharmacien peut identifier des problèmes liés à l'ingestion de ce type de formes galéniques (enfants, apparition de troubles de la déglutition, etc.). Dans ces cas, il peut prévenir l'équipe médicale qui pourra adapter le choix de la forme galénique à la situation du patient.

- **Gestion des oublis (128)**

La conduite à tenir en cas d'oubli de prise doit être parfaitement connue du patient afin d'avoir les bons réflexes. Dans tous les cas, les doses ne doivent jamais être doublées lors de la prise suivante.



- *Pour les immunosuppresseurs pris toutes les 12 heures :*

Si l'oubli est constaté moins de 6 heures après l'heure de prise habituelle, le patient doit prendre la dose dès qu'il s'en aperçoit et continuer à prendre le médicament aux heures habituelles. Si l'oubli est constaté plus de 6 heures après l'heure de prise habituelle, à la prochaine prise, le patient devra prendre la moitié de la dose oubliée en plus de la dose habituelle.

- *Pour les immunosuppresseurs pris toutes les 24 heures :*

Si l'oubli est constaté moins de 12 heures après l'heure de prise habituelle, le patient doit prendre la dose dès qu'il s'en aperçoit et continuer à prendre le médicament aux heures habituelles. Si l'oubli est constaté plus de 12 heures après l'heure de prise habituelle, à la prochaine prise, le patient devra prendre la moitié de la dose oubliée en plus de la dose habituelle.

- **Conduite à tenir en cas de vomissements/diarrhées**

En cas de vomissements importants intervenant moins d'une heure après la prise du traitement immunosuppresseur, la prise doit être renouvelée. Il n'est pas nécessaire de reprendre ses médicaments si les désagréments arrivent plus d'une heure après la prise. La diarrhée n'a en revanche pas d'impact sur l'absorption des médicaments.

Dans la majorité des cas, les vomissements et les diarrhées peuvent être banals mais il est important que le patient contrôle sa température car ils peuvent être le signe d'une infection. En cas de fièvre, le patient doit contacter son médecin rapidement. Par ailleurs, diarrhées et vomissements engendrent un risque de déshydratation, et il est important que le patient boive suffisamment pour compenser les pertes hydriques.

- **Règles hygiéno-diététiques**

La pratique d'une activité physique au quotidien est fortement conseillée aux patients après une transplantation. Le pharmacien d'officine peut tout à fait encourager ces patients à pratiquer une activité physique mais celle-ci doit être adaptée à l'état et aux possibilités du patient. La marche est particulièrement recommandée dans les mois qui suivent la transplantation. Les efforts physiques doivent être contrôlés et les sports en compétition strictement encadrés par une équipe médicale. Les sports violents ou de contact doivent être évités pour ne pas recevoir de coups au niveau du greffon. Des plaquettes informatives peuvent être distribuées aux patients afin de rappeler tous les conseils apportés et les bénéfiques qui en découlent (maintien de la masse musculaire, amélioration de la fonction cardiaque, prévention de la prise de masse grasseuse ; cf. Annexe 2).

C'est en général dans les mois qui suivent la transplantation que les règles diététiques sont les plus strictes, essentiellement à cause de la corticothérapie. En effet, une corticothérapie au long cours impose des précautions alimentaires afin de compenser les déséquilibres induits par les corticoïdes (cf. chapitre III.5.2.2). Un régime pauvre en sucres d'absorption rapide, surtout chez les diabétiques et les patients sous tacrolimus, est à privilégier afin de limiter la prise de poids et le risque de diabète post-transplantation. De plus, un régime hyperprotidique est recommandé afin d'éviter la perte de masse musculaire. Une restriction hydrosodée est indispensable surtout chez les patients présentant des facteurs de risques cardiaques.



Enfin, un apport en calcium et en vitamine D est nécessaire chez ces patients pour éviter l'apparition d'une ostéoporose. La vitamine D favorise la fixation du calcium sur les os. Les autres immunosuppresseurs n'imposent pas de règles alimentaires particulières mais leur biodisponibilité peut être impactée en fonction des aliments consommés (repas riches en graisses ou en sucres).

Au long cours, l'important est d'avoir une alimentation saine en modérant ses apports en sel et protéines, en limitant les sucres rapides et les mauvaises graisses et en consommant des aliments riches en fibres. (129)

L'activité physique combinée à un bon équilibre alimentaire permet d'éviter ou d'améliorer certaines complications observées après une transplantation (hypertension artérielle, diabète...). L'orientation vers un diététicien peut apporter un réel bénéfice et bien-être aux patients qui n'arrivent pas à gérer seuls leur alimentation.

Enfin, les seules contre-indications alimentaires sont les aliments crus dont les fruits de mer et les produits à base de pamplemousse, grenade ou orange sanguine.

- **Modalités de conservation et de stockage**

Il est important de respecter les conditions de conservation des médicaments afin d'assurer leur efficacité et leur innocuité. Sauf mention contraire, tous les médicaments doivent être conservés à température ambiante, généralement entre 15°C et 22°C et à l'abri de la lumière et de l'humidité. L'exposition ponctuelle au froid ou au chaud lors d'épisodes de froid ou de canicule par exemple, n'a en principe pas d'incidence sur les médicaments mais par précaution, il est recommandé de conserver ses médicaments dans des emballages isothermes et de remplacer régulièrement les médicaments exposés en cas de grands froids ou fortes chaleurs.

En revanche, une exposition prolongée à de fortes températures ou à des températures inférieures à 0°C peut dégrader les médicaments, les rendre inefficaces ou toxiques. Un médicament avec un aspect visuel dégradé ne doit pas être utilisé.

Idéalement, le stockage le plus adéquat est une armoire à pharmacie placée hors de portée des enfants.

IV.2.2.2 Suivi de l'observance et adhésion

L'observance et l'adhésion au traitement sont primordiales afin d'assurer la bonne efficacité du traitement immunosuppresseur chez un patient transplanté.

L'observance thérapeutique peut se définir comme la concordance entre le comportement d'un patient et les prescriptions faites par un professionnel de santé, qu'elles soient médicamenteuses, diététiques ou hygiéniques.

Contrairement à l'observance que l'on peut considérer comme passive, l'adhésion thérapeutique demande une participation active du patient à son traitement et suppose que ce dernier comprenne et accepte les recommandations données par les professionnels de santé. L'OMS, dans son rapport de 2003, souligne que l'adhérence est un processus complexe qui évolue au cours des circonstances de la vie du patient. (130) Elle peut être influencée par de nombreux cofacteurs (sociaux, émotionnels, comportementaux...). Toujours selon l'OMS, en



2003 dans les pays développés, seulement 1 patient sur 2 atteint d'une maladie chronique respectait son traitement. (131) En transplantation, la prévalence de non-adhésion varie entre 15 et 30% selon l'organe transplanté. (132)

Il n'existe pas de méthodes standardisées pour la mesure de l'adhésion. Plusieurs échelles spécifiques en transplantation ont été développées mais aucune n'a été validée en langue française. Le questionnaire généraliste le plus utilisé est le questionnaire de Morisky-Girerd qui peut facilement être proposé à l'officine et que l'on peut retrouver sur le site de l'assurance maladie sous une forme adaptée aux anti-hypertenseurs (133) (cf. Annexe 3).

L'importance de repérer les facteurs de non-adhésion est un enjeu majeur afin de réduire les risques sanitaires dont les rejets de greffe. Il a été démontré qu'une altération de l'observance au traitement immunosuppresseur au cours de la première année post-greffe était associée à un risque accru de perte du greffon. (134)

L'adhésion est principalement influencée par des facteurs liés au patient (âge, sexe, qualité de vie, comorbidité dont la dépression, stress) ou liés au traitement (perception des effets indésirables, complexité du traitement). (135) (136) Le pharmacien d'officine par sa proximité avec les patients, est un des acteurs de santé les mieux positionnés pour repérer les patients non adhérents. Par exemple, un patient non observant peut facilement être repéré s'il ne vient pas faire ses renouvellements de médicaments dans les temps.

Une détection précoce des freins à l'observance permet d'envisager rapidement des aides ou solutions pour les patients et de les orienter vers les programmes d'éducation thérapeutique. Pour obtenir la meilleure observance possible, tous ces facteurs doivent être pris en compte même s'il n'est pas possible d'agir sur tous et l'écoute de chaque patient doit être déterminante afin d'organiser des actions individualisées et ciblées.

L'observance et l'adhésion au traitement passent également par le suivi clinique et biologique dicté par le service de greffe que le patient doit respecter.

Dans le cas d'une greffe chez un enfant ou un adolescent, l'accompagnement est d'autant plus important car la greffe représente un changement de vie radical qui peut être mal accepté. Selon l'agence de la Biomédecine, le risque d'échec de la greffe à long terme est plus élevé chez les adolescents chez qui une moins bonne adhésion au traitement est particulièrement fréquente. Toute la famille doit être associée à cette nouvelle situation et doit s'approprier la greffe, parents, frères et sœurs, voir grands-parents, en plus du patient.

IV.2.2.3 Conseils aux voyageurs

Après une transplantation, la planification d'un voyage doit être rigoureuse et doit se faire à l'avance afin de réunir l'ensemble des documents médicaux, les informations et vaccinations nécessaires avant de partir. Cette planification doit se faire en collaboration avec le médecin transplantateur. Au retour, il peut être bien de programmer un examen de routine avec son centre de transplantation pour s'assurer que tout va bien.



- **Aspects pratiques**

Il est fortement déconseillé de partir seul.

Avant de choisir leur destination, les patients doivent bien évaluer les risques notamment infectieux dans le pays dans lequel ils souhaitent se rendre.

Il faut prévoir d'apporter avec soi certains documents médicaux justifiant son état de santé comme une lettre de son médecin, un plan thérapeutique, son carnet de vaccination et également sa carte vitale et de mutuelle.

Enfin, il est recommandé de vérifier auprès de son assurance si elle présente une garantie en cas de rapatriement d'urgence et également de prendre une assurance annulation au moment de sa réservation.

- **Vaccination**

Avant tout voyage, les vaccinations de base doivent être à jour et les éventuels rappels doivent être effectués suffisamment tôt avant le départ. Toutes les autres vaccinations seront faites selon la destination et après accord du médecin. Les vaccins vivants atténués étant contre-indiqués chez les patients greffés, il est primordial de sensibiliser les patients au danger de voyager dans un pays avec un risque important d'infection par le virus de la fièvre jaune (Figure 6).

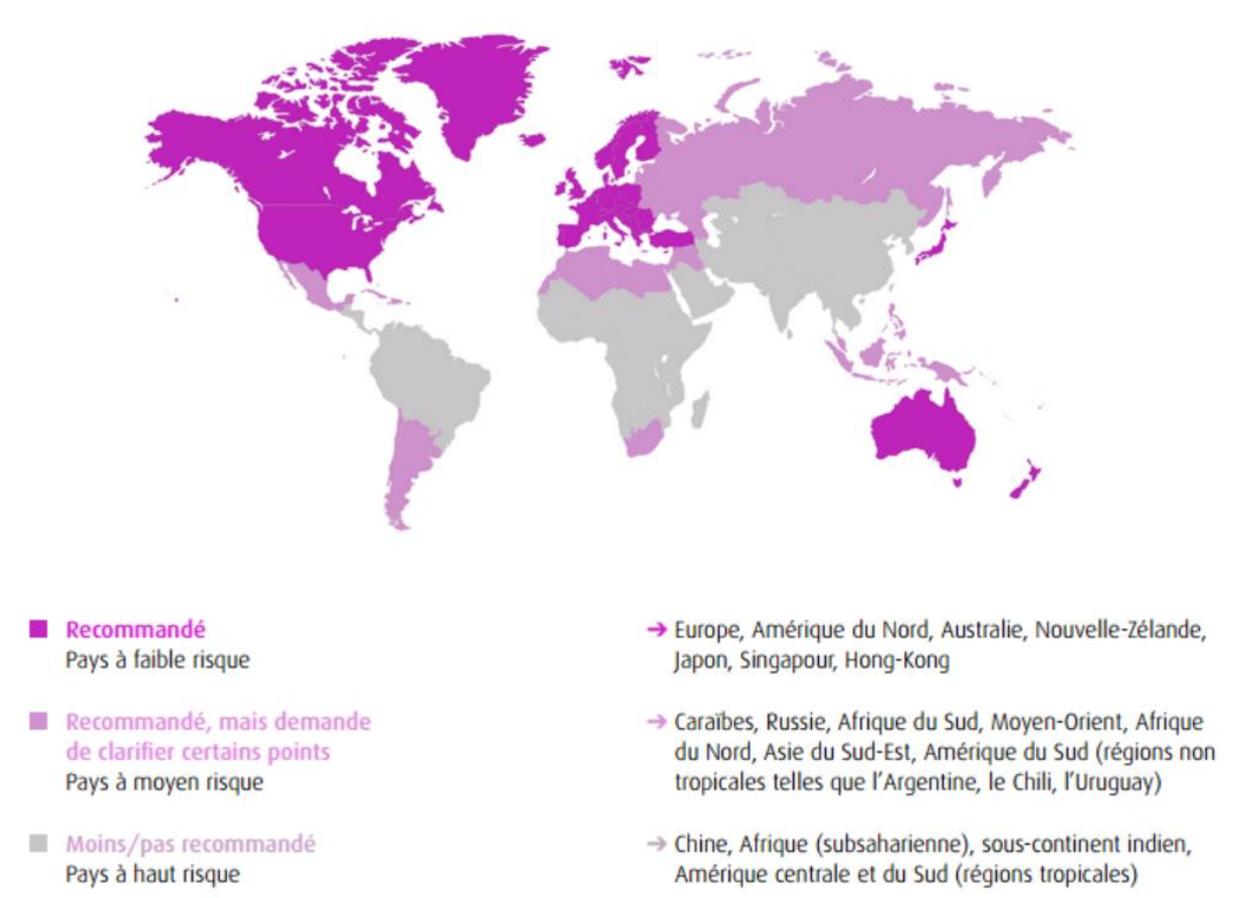


Figure 6 : Carte de recommandations de voyage par pays en fonction du risque de fièvre jaune (137)

Le site internet du ministère des affaires étrangères, France Diplomatie, peut être consulté avant tout voyage car il propose des conseils aux voyageurs pour chaque destination. C'est une source d'informations fiables pour les professionnels de santé et les patients. (138)

- **Précautions à prendre : hygiène et exposition solaire**

Pendant le voyage, les règles d'hygiène pour éviter les infections s'appliquent d'autant plus. Les patients doivent se laver les mains régulièrement et peuvent être invités à utiliser une solution hydroalcoolique.

Certaines règles alimentaires doivent être respectées. Ainsi, les aliments crus ou peu cuits, l'eau du robinet ou les boissons qui ne sont pas en bouteilles doivent être proscrits.

La baignade est possible mais le lieu de baignade doit être choisi avec précaution afin de limiter le risque infectieux.

Une protection contre les insectes doit être mise en place en utilisant des répulsifs applicables directement sur la peau et les vêtements, en dormant sous une moustiquaire et en portant des vêtements à manches et jambes longues, en particulier à la tombée de la nuit et à proximité des zones humides.

Enfin, la protection solaire est indispensable et doit être rigoureuse pour ne pas augmenter le risque de cancers cutanés (cf. chapitre IV.3.3).

- **Organisation du traitement**

Il est très important d'avoir toujours ses ordonnances avec soi et une attestation de transport des médicaments peut éventuellement être nécessaire.

En cas de décalage horaire, le CHU de Limoges conseille aux patients de régler leur montre à l'heure de la destination et de prendre les médicaments aux heures habituelles.

Il est préférable de prévoir une réserve de médicaments plus importante que la durée du séjour et de ne jamais se séparer de ses médicaments, notamment lors des transferts en avion ou en bateau. Lors des transferts en bateau (ferries), les médicaments ne doivent pas rester dans la voiture en raison de l'augmentation de la température dans la cale du bateau et du risque de dégradation engendré. Il est également conseillé de répartir les médicaments dans plusieurs bagages pour ne pas se retrouver démuné en cas de perte ou de vol.

Toute possibilité d'automédication doit être abordée avec le médecin avant le voyage.

IV.3. Sécurisation du traitement

IV.3.1. Détection des effets indésirables

Les traitements immunosuppresseurs présentent de nombreux effets indésirables plus ou moins spécifiques en fonction des molécules (cf. chapitre III.5). Au comptoir, la discussion peut permettre au patient d'exprimer d'éventuels effets indésirables gênants. Il est important d'être à l'écoute de leur situation car ces effets peuvent être handicapants au quotidien et déboucher sur une mauvaise observance.



Parmi les effets indésirables les plus fréquents et facile à détecter à l'officine, on retrouve par exemple les tremblements ou les problèmes de pilosité qui sont souvent visibles ; les troubles digestifs, les troubles gingivaux ou les aphtes qui peuvent être repérés dans un contexte de demande d'automédication ou après discussion par exemple.

L'écoute et la prise en compte de la plainte contribue parfois à soulager le patient. Au comptoir, l'accompagnement du patient doit se faire à chaque instant en rappelant que malgré tous les effets indésirables perçus, le traitement ne doit jamais être interrompu ou modifié par le patient lui-même. Le pharmacien peut proposer d'autres médicaments ou alternatives non médicamenteuses permettant de soulager les symptômes, en veillant à l'absence de contre-indications ou d'interactions médicamenteuses, ou orienter vers d'autres professionnels de santé. Il faut veiller à rassurer le patient et l'inciter à parler des effets indésirables avec son médecin car le plus souvent l'adaptation ou la modification du traitement suffit pour tout remettre en ordre.

Enfin, si la discussion amène à constater des effets indésirables suspectés d'être en lien avec la prise du traitement, le pharmacien doit en faire la déclaration auprès du centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont il dépend et informer le patient qu'il peut lui-même en faire la déclaration. Depuis mars 2017, tous évènements indésirables peut être déclarés directement par les usagers ou les professionnels de santé depuis le site signalement-sante.gouv.fr. (139)

IV.3.2. Automédication et détection des interactions médicamenteuses

Les demandes d'automédication au comptoir sont très fréquentes et le pharmacien d'officine doit être particulièrement vigilant si ces demandes viennent d'un patient transplanté. Il s'agit du professionnel de santé le mieux placé pour la détection et la prévention des problèmes liés aux médicaments OTC. Il doit sensibiliser les patients transplantés aux nombreux risques d'interactions possibles avec leur traitement immunosuppresseur qui peuvent engendrer des conséquences graves et leur rappeler de proscrire toute automédication.

Généralement, si un patient cherche à s'automédiquer c'est sans doute qu'il présente un problème d'ordre médical. Le pharmacien doit pouvoir explorer cette éventualité en posant des questions et l'orienter vers le médecin. A nouveau, cela s'inscrit dans le parcours de soins du patient et dans le travail en coopération de tous les professionnels de santé.

Parmi les médicaments d'automédication les plus fréquents qui peuvent faire l'objet d'interactions avec le traitement immunosuppresseur, on retrouve (cf. chapitre III.4) :

- Les topiques gastro-intestinaux, les antiacides ou le charbon qui sont à prendre à distance des immunosuppresseurs car ils diminuent leur absorption.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui ne sont pas contre-indiqués en transplantation mais qui ne doivent pas être dispensés en raison du risque important de néphrotoxicité. Une certaine méfiance doit être accordée aux anti-inflammatoires topiques qui passent la barrière cutanée.
- Le millepertuis, souvent présent dans les tisanes relaxantes ou dans certains produits de phytothérapie en vente libre, est contre-indiqué avec le traitement immunosuppresseur et ne doit pas être consommé. Il expose à une inefficacité du traitement par effet inducteur enzymatique.



Concernant l'alimentation, le pamplemousse, la grenade et l'orange sanguine ne doivent pas être consommés à cause du risque de surexposition aux immunosuppresseurs par inhibition enzymatique et donc un accroissement des effets indésirables et de la toxicité de ces molécules. Le patient doit se méfier non seulement des fruits mais également des jus, salades de fruits, sodas (Schweppes Agrumes®). D'une manière générale, les patients doivent faire attention à la composition des produits manufacturés.

L'analyse des interactions doit être rigoureuse quand des prescriptions sont faites par des médecins autre que le médecin transplanteur. Il est important de « croiser les ordonnances » afin d'écartier tous les risques d'associations déconseillées ou contre-indiquées. Il ne faut pas oublier les prescriptions faites par les dentistes qui prescrivent souvent des antibiotiques.

IV.3.3. Prévention du risque infectieux et carcinologique

Les risques infectieux et carcinologiques sont les principales complications des traitements immunosuppresseurs. La sensibilisation à ses risques doit faire partie des sujets principaux que le pharmacien aborde avec les patients transplantés.

- **Risque infectieux**

Avant la greffe, l'ensemble des vaccinations doivent être mises à jour le plus tôt possible au cours du bilan pré-greffe, puis régulièrement lorsque les patients sont sur liste d'attente de greffe pendant une période prolongée. Après la greffe, un délai minimum de 6 mois doit être respecté avant une nouvelle vaccination du patient greffé pour les vaccins inactivés, alors que les vaccins vivants atténués seront contre-indiqués définitivement en raison du risque de maladie infectieuse vaccinale. Rappelons que les immunosuppresseurs peuvent entraîner une baisse d'efficacité des vaccins et donc l'échec de l'immunisation contre certaines maladies.

Par ailleurs, la mise à jour des vaccins de l'entourage est indispensable et le pharmacien voit son rôle encore renforcé auprès des proches des patients transplantés afin de faire prendre conscience de l'intérêt d'une immunité dite « de groupe » ou « collective » (Figure 7). L'immunité de groupe ou collective permet d'enrayer la propagation d'un virus ou d'une bactérie dans une population lorsqu'un pourcentage suffisant de cette même population est immunisé contre la maladie. Le seuil d'immunité de groupe varie en fonction de la contagiosité des pathologies. Ainsi, les personnes les plus vulnérables ou qui ne sont pas vaccinées sont indirectement protégées par les personnes immunisées qui forment une sorte de « barrière » protectrice face à l'agent pathogène transmis par les personnes contagieuses. Si la couverture vaccinale est suffisamment importante (par exemple, 95% pour la rougeole), le virus ou la bactérie ne peut plus se propager et la maladie finit par être éradiquée de la population concernée. (140)



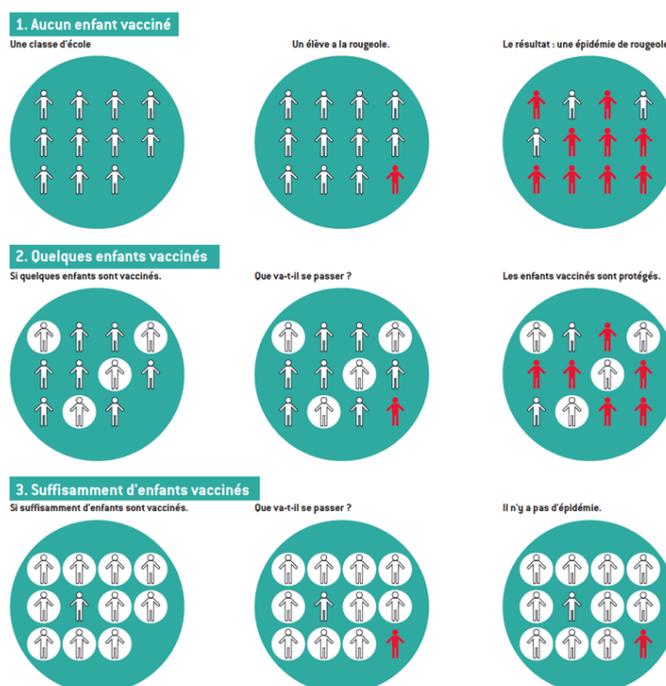


Figure 7 : Principe de l'immunité de groupe - exemple avec la rougeole (140)

En plus de la vaccination, quelques précautions sont à prendre pour limiter le risque infectieux :

- Si l'entourage du patient est malade, les inciter à porter un masque (entourage et/ou patient).
- Se laver régulièrement les mains, avec la possibilité d'utiliser une solution hydroalcoolique en complément.
- Désinfecter immédiatement les plaies en cas de petites blessures.
- Faire très attention en cas de pratique du bricolage ou du jardinage : se protéger avec des gants voir des lunettes pour certains travaux.
- Laver soigneusement les légumes et les fruits.

Dans tous les cas, si de la fièvre apparaît ou si de la toux ou des troubles digestifs persistent, le patient doit contacter au plus vite son médecin qui choisira la stratégie à adopter.

- **Risque carcinologique**

Afin de se prémunir au mieux de l'apparition de cancers cutanés liés à l'immunosuppression, les patients transplantés doivent se protéger du soleil et des rayons UV tout au long de l'année. Pour cela, il faut éviter de s'exposer au soleil aux heures les plus chaudes de la journée (entre 11h et 16h) et utiliser un écran solaire avec un fort indice de protection UV (50+) ou une crème solaire spécialement adaptée aux patients immunodéprimés. Il est également recommandé de porter des vêtements couvrants, un couvre-chef (chapeau ou casquette) et des lunettes de soleil.

Les patients transplantés doivent être suivis régulièrement, un rendez-vous annuel chez un dermatologue est recommandé. Pour les femmes, il est également conseillé de voir annuellement un gynécologue pour prévenir les cancers du col de l'utérus. Le vaccin pour la prévention des infections aux papillomavirus humains (HPV) est recommandé avant la transplantation dans les deux sexes pour les 9 à 19 ans. (141)

En plus des complications pulmonaires et vasculaires et du risque augmenté de cancers, le tabac serait un facteur de risque de perte du greffon notamment en transplantation rénale. (142) Toute consommation de tabac devrait être stoppée après une transplantation, ainsi le pharmacien peut inciter ses patients transplantés à réduire leur consommation en proposant une stratégie de réduction voire d'arrêt (substituts nicotiques adaptés). Le « mois sans tabac » qui se déroule chaque année peut être un moyen d'aborder le sujet avec les patients et de leur remettre de la documentation. L'aide apportée ne pourra être réellement efficace que si le patient présente une solide motivation à l'arrêt. Aussi, le pharmacien doit exposer les bons arguments pour engager le processus et adopter une posture éducative telle que celle utilisée dans le cadre de l'ETP.

IV.3.4. Grossesse

Avec les progrès faits en matière de transplantation et de traitements immunosuppresseurs, de nombreux receveurs sont actifs, en bonne santé et bénéficient d'une meilleure qualité de vie. Ainsi, le souhait de devenir parents ou d'avoir un autre enfant peut se faire ressentir et les patients ont souvent des questions sur les projets d'enfants à la suite de leur greffe. Le pharmacien d'officine peut leur apporter certaines réponses puis orienter vers les praticiens hospitaliers en charge du suivi des patients transplantés.

Quel que soit le sexe du futur parent, le projet d'enfant doit être abordé avec les équipes médicales.

En effet, les hommes traités par mycophénolate mofétil doivent prendre une contraception hautement efficace en raison du risque tératogène (cf. chapitre III.2.3.2). Un projet d'enfant doit donc être accompagné afin de modifier le traitement et de planifier une éventuelle grossesse dans un délai après l'arrêt du traitement limitant au maximum le risque tératogène.

Chez la femme, la grossesse n'est pas contre-indiquée après une transplantation mais nécessite un suivi médical rigoureux. Les patientes doivent parler de leur désir de maternité avec le médecin transplantateur le plus tôt possible afin que le suivi médical soit pluridisciplinaire et se fasse conjointement avec un gynécologue-obstétricien. La planification de la grossesse chez les patientes transplantées permet notamment d'ajuster le traitement immunosuppresseur : les inhibiteurs de mTor ou le mycophénolate mofétil, qui sont tératogènes, doivent être remplacés par des médicaments qui ne sont pas contre-indiqués pendant la grossesse (cf. chapitres III.2.2.3 et III.2.3.2). Les autres traitements associés doivent également être adaptés si besoin (certains antihypertenseurs présentent également un risque tératogène). De plus, les grossesses de patientes transplantées sont considérées comme des grossesses à risque car le risque de complications est augmenté, justifiant le suivi médical pluridisciplinaire. Les principaux risques de ces grossesses sont : l'hypertension, la prééclampsie, un retard de croissance intra-utérine, une prématurité.

L'adaptation des dosages en immunosuppresseurs doit être rigoureuse car la grossesse entraîne des modifications de la pharmacocinétique.



En greffe rénale, un délai de 1 ou 2 ans post-transplantation est recommandé avant de planifier une grossesse suivant les recommandations. En effet, une grossesse entamée trop tôt après une greffe expose à un risque plus important d'avortements spontanés. De plus, tous les facteurs suivant doivent être réunis : une fonction rénale stable avec une créatininémie < 177 $\mu\text{mol/L}$, pas d'épisode de rejet aigu récent ou évolutif, une pression artérielle normale, une absence de protéinurie ou une protéinurie < 0,5 g/jour et une échographie du greffon normale. (143) (144)

Pour l'accouchement, le choix d'une maternité de niveau 3 avec un service de réanimation néo-natal doit être planifié.

Après l'accouchement, l'allaitement est contre-indiqué car les traitements immunosuppresseurs passent dans le lait maternel.



V. Enquête auprès des pharmaciens d'officine de la région Limousin

V.1. Contexte et objectifs

Au sein d'une officine, les personnes transplantées représentent une minorité parmi tous les patients. Malgré tout, même si elle est peu fréquente, la dispensation de médicaments immunosuppresseurs par le pharmacien doit faire l'objet d'une attention toute particulière. En effet, les patients transplantés doivent bénéficier d'un accompagnement renforcé afin d'optimiser la durée de vie du greffon, leur survie mais également pour faciliter au maximum leur quotidien et donc contribuer à une amélioration de leur qualité de vie.

Du fait de sa proximité avec les patients, le pharmacien est un acteur central dans l'accompagnement des patients, le suivi de l'observance et la détection des interactions médicamenteuses et des effets indésirables.

Dans ce contexte, nous avons souhaité dresser un état des lieux de l'organisation et des pratiques au sein des officines de la région Limousin et identifier les besoins des pharmaciens dans le domaine de la transplantation afin de proposer des outils permettant d'améliorer l'accompagnement de ce type de patients. Pour cela, un questionnaire a été créé afin de recueillir le ressenti des pharmaciens face à la dispensation des médicaments immunosuppresseurs et à la prise en charge des patients transplantés à l'officine.

V.2. Méthode

V.2.1. Préparation du questionnaire

Le questionnaire diffusé aux officinaux de la région Limousin est présenté en annexe 4. L'enquête a été construite dans le logiciel LimeSurvey qui permet de créer et diffuser des questionnaires en ligne. Les résultats sont facilement exportables dans d'autres applications telles qu'Excel afin de pouvoir exploiter les réponses.

Le questionnaire a été élaboré en ciblant les problématiques liées à la transplantation, et plus particulièrement à la dispensation des traitements immunosuppresseurs, qui sont abordées lors de l'échange au comptoir avec les patients transplantés.

Le questionnaire s'articulait en plusieurs parties : tout d'abord une partie générale permettant de décrire l'environnement de la pharmacie et l'équipe officinale. La deuxième partie évaluait le nombre de patients greffés suivis et le ressenti du pharmacien répondant face à la prise en charge de ce type de patients. La troisième partie était consacrée à la connaissance et l'expérience des immunosuppresseurs au comptoir. Enfin les dernières questions étaient axées sur l'accompagnement et le parcours de soins des patients transplantés.

Le questionnaire était anonyme et demandait une dizaine de minutes pour être entièrement complété. Il était composé de 31 questions fermées à choix multiples ou semi-ouvertes. La réponse aux questions n'était pas toujours obligatoire (par exemple les officines n'ayant pas de patients transplantés n'étaient pas obligées de répondre aux questions spécifiques à la patientèle).



V.2.2. Diffusion du questionnaire

Afin d'atteindre toutes les pharmacies du Limousin, j'ai contacté les syndicats des pharmaciens des trois départements de la région (Haute-Vienne, Corrèze et Creuse) ainsi que le Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens. L'enquête a également été diffusée avec l'aide de deux grossistes-répartiteurs : la CERP Limoges et l'OCP de Saint-Pardoux-l'Ortigier.

Un email à destination des officinaux expliquant l'objectif de l'enquête et contenant le lien permettant d'accéder au questionnaire en ligne a été envoyé aux syndicats, au Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens et à la CERP pour transfert aux pharmacies de la région. De plus, des questionnaires papier ont été distribués dans les bacs de livraison des officines clientes de l'OCP avec possibilité de répondre sur le questionnaire papier (retour *via* la caisse de l'OCP) ou en ligne.

V.3. Résultats de l'enquête

V.3.1. Echéances et questionnaires collectés

L'enquête a été lancée le 23 mai 2018 auprès des 319 pharmacies (au sein desquelles exercent 417 pharmaciens) réparties sur l'ensemble de la région Limousin (données du Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens) par l'intermédiaire des syndicats des pharmaciens de la Haute-Vienne, de la Creuse et de la Corrèze, avec une date limite de réponse fixée au 15 juin 2018. A l'issue de cette première sollicitation, le nombre de réponses s'étant avéré trop limité (34 réponses), une relance a été faite par e-mail en juin, puis de nouveau fin août. C'est à cette période que les grossistes-répartiteurs ont été impliqués dans la diffusion de l'enquête. La CERP Limoges a diffusé le questionnaire par email à l'ensemble de ses clients (nombre de clients non communiqué par la CERP) et l'OCP a distribué 80 questionnaires papier, parmi lesquels 6 seulement ont été complétés. Après toutes les relances et alors que le nombre de réponses n'augmentait plus, la clôture du questionnaire en ligne a été faite le 31 décembre 2018. Au total, 85 questionnaires ont donc été collectés.

Dix-sept questionnaires retournés étaient inexploitable car seule la première partie était complétée (parfois partiellement), l'exploitation des résultats de l'enquête a donc été réalisée à partir de 68 questionnaires exploitables (soit 16,3% de pharmaciens répondants). Ces données sont décrites dans la Figure 8 ci-dessous.



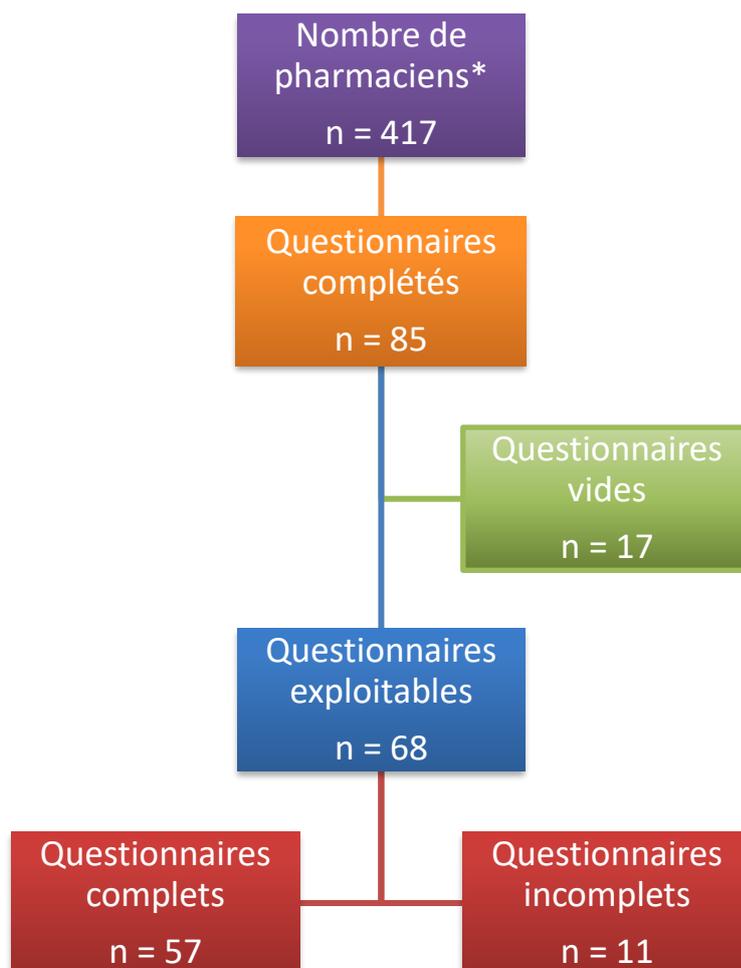


Figure 8 : Description du nombre de questionnaires exploités dans le cadre de l'enquête

* Données du Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens du Limousin

V.3.2. Réponses aux questions

La présentation des réponses aux questions est organisée selon les thèmes abordés dans les différentes parties. L'effectif de réponses aux questions est présenté de la manière suivante : (N=X).

V.3.2.1 Typologie des répondants, environnement de la pharmacie et équipe officinale

Parmi les 68 répondants, la tranche d'âge la plus représentée est celle des 36-45 ans (36,8% des répondants) suivie des 56 ans et plus (32,4%), la répartition par ancienneté de diplômes montre 29,4% des répondants diplômés depuis 11 à 20 ans et 54,4% depuis plus de 20 ans. Ces résultats sont rapportés dans les diagrammes ci-dessous (Figure 9).

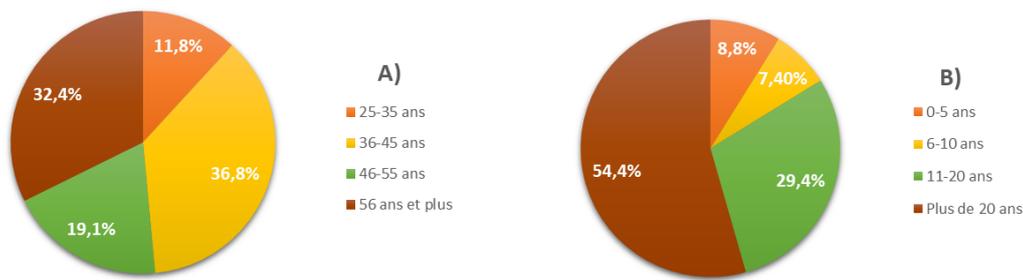


Figure 9 : Répartition des répondants par tranche d'âge (A) et par ancienneté de diplôme (B) (N=68)

La proportion de pharmaciens répondants dans chaque département de la région Limousin était respectivement de 17,7%, 16,7% et 11,8% pour la Haute-Vienne, la Corrèze et la Creuse (Figure 10).

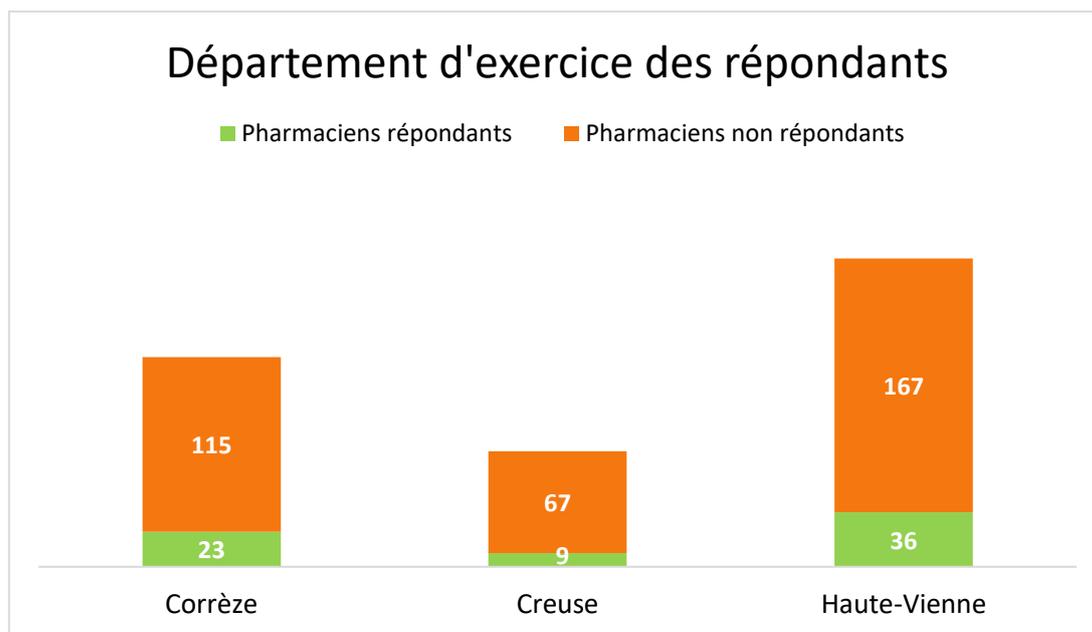


Figure 10 : Répartition des pharmaciens répondants en fonction du département d'exercice

Les réponses aux questions 4 à 7 de l'enquête sont présentées dans le tableau 4. Quarante-sept pharmaciens (69,1%) ont déclaré travailler en milieu rural, et 4 (5,9%) ont rapporté qu'ils se trouvaient proches d'un hôpital assurant la prise en charge des patients transplantés (zone rurale et urbaine confondue).

Quarante-sept répondants (69,1%) exerçaient au sein d'officines composées de petites équipes de 1 à 5 personnes avec 1 à 2 pharmaciens (66,2%) qui ont potentiellement pu répondre au questionnaire de l'enquête qui leur était destinée.

Tableau 4 : Zone d'implantation, taille des équipes, nombre de pharmaciens au sein de l'officine et nombre de patients greffés en fonction du département

	Haute-Vienne (36 répondants)	Creuse (9 répondants)	Corrèze (23 répondants)
Zone d'implantation de l'officine			
Urbaine	13	1	6
Rurale	22	8	17
Equipe officinale (en nombre de personnes)			
1-5	24	7	16
6-10	10	2	6
> 10	2	0	1
Nombre de pharmaciens au sein de l'officine des répondants			
1-2	20	7	18
3-4	14	2	3
≥ 5	1	0	1
Sans réponse	1	0	1
Nombre de greffés suivis à l'officine			
Pas de greffé	1	1	1
1 greffé	11	0	4
2 greffés	10	4	9
3 greffés	7	2	7
4 greffés	4	2	0
≥ 5 greffés	3	0	1
Sans réponse	0	0	1

Selon les 68 pharmaciens ayant déclaré suivre des greffés au sein de leur officine, on dénombre au minimum 153 patients greffés suivis au sein des officines de la région Limousin dont 83 en Haute-Vienne, 22 en Creuse et 48 en Corrèze (Tableau 4).

V.3.2.2 Description de la patientèle transplantée

Parmi leur patientèle de personnes transplantées, 49 pharmaciens ont déclaré connaître l'organe transplanté soit environ 72,1% des pharmaciens répondants. En revanche, 11 répondants (16,2%) ont rapporté avoir connaissance de l'organe transplanté seulement pour une partie de leurs patients suivis. Enfin, 8 pharmaciens ont déclaré ne pas connaître l'organe transplanté aux patients qu'ils voient à l'officine ou n'ont pas répondu à cette question (11,8%).

Parmi les 60 répondants ayant déclaré connaître les organes transplantés à tous ou à une partie de leurs patients :

- 49 pharmaciens suivent des greffés rénaux, pour un total de 91 patients transplantés du rein ;
- 12 pharmaciens suivent des greffés hépatiques et autant déclarent suivre des greffés cardiaques, pour un total de 16 patients transplantés du foie et 14 patients transplantés du cœur ;
- 6 pharmaciens suivent des greffés pulmonaires pour un total de 7 patients transplantés des poumons ;
- 6 pharmaciens déclarent avoir des patients ayant bénéficié d'un autre type de transplantation (sans précision) que celles citées précédemment, pour un total de 11 patients.

Quarante-sept (69,1%) des 68 pharmaciens répondants ont déclaré connaître le rang de greffe d'au moins certains des patients qu'ils suivent (35 soit 51,5% pharmaciens connaissent le rang de greffe de tous leurs patients et 12 soit 17,6% le connaissent mais pas pour tous). Dix-huit pharmaciens (26,5%) ont déclaré ne pas en avoir connaissance et 3 n'ont pas répondu (4,4%).



V.3.2.3 Ressenti des pharmaciens face à la prise en charge des patients transplantés

La onzième question de l'enquête portait sur le niveau de confiance des pharmaciens au comptoir lorsqu'ils conseillent un patient transplanté. Quarante-deux répondants (61,8%) ont déclaré être « plutôt confiants » alors que 1 personne (1,5%) ne se sent « pas confiant » lors de cet exercice (Figure 11).

Parmi les 42 pharmaciens plutôt confiants dans la prise en charge des patients transplantés, 21 (50,0%) ont estimé avoir un niveau de connaissance insuffisant sur les immunosuppresseurs. Chez les 21 personnes peu confiantes, c'est 16 d'entre elles qui ont jugé leur niveau de connaissance insuffisant (Figure 12).

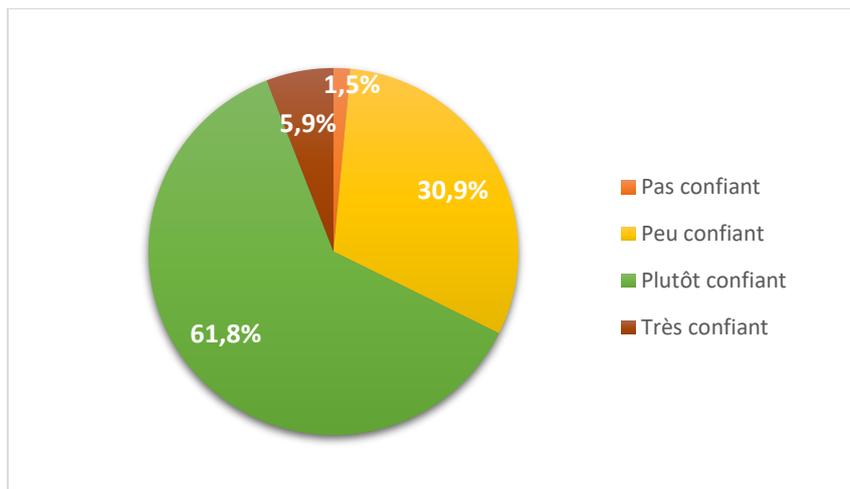


Figure 11 : Niveau de confiance des pharmaciens répondants lors du conseil aux patients transplantés (N=68)

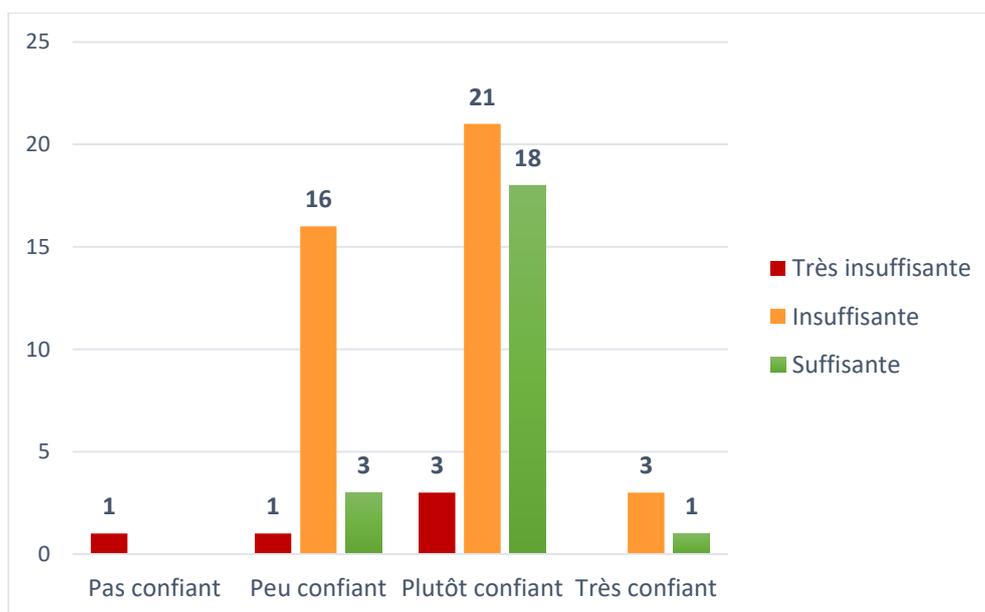


Figure 12 : Niveau de connaissance estimé des pharmaciens sur les immunosuppresseurs en fonction de leur niveau de confiance pour le conseil au comptoir des patients transplantés



Parmi les pharmaciens répondants, 75,0% des 25-35 ans (N=6), 48,0% des 36-45 ans (N=12), 76,9% des 46-55 ans (N=10) et 63,6% des 56 ans et plus (N=14) ont déclaré être « plutôt confiants » lors de la délivrance des immunosuppresseurs (Figure 13 A).

Sur leur niveau de connaissance de cette classe médicamenteuse, 37,5% des répondants appartenant à la tranche d'âge des 25-35 ans (N=3), 66,7% des 36-45 ans (N=16), 61,5% des 46-55 ans (N=8) et 59,1% des 56 ans et plus ont déclaré avoir une connaissance insuffisante sur les immunosuppresseurs (Figure 13 B).

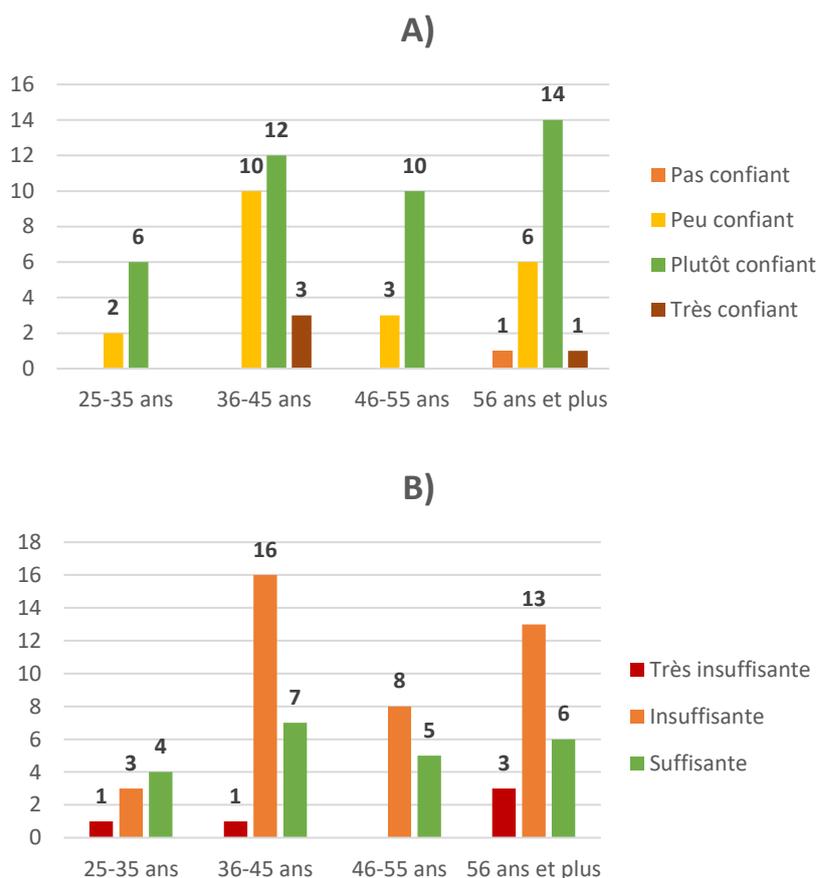


Figure 13 : Niveau de confiance (A ; N=68) et de connaissance (B ; N=67) sur les immunosuppresseurs des pharmaciens répondants en fonction de leur tranche d'âge

V.3.2.4 Connaissance et expérience des immunosuppresseurs au comptoir

Les immunosuppresseurs les plus souvent dispensés sont le mycophénolate mofétil, le tacrolimus, la ciclosporine et la prednisone (Tableau 5).

Tableau 5 : Nombre de répondants estimant la dispensation fréquente pour chaque immunosuppresseur (les répondants pouvaient donner chacun au maximum 3 réponses)

Immunosuppresseur	Nombre de répondants estimant la dispensation fréquente
Mycophénolate	53
Tacrolimus	34
Ciclosporine	30
Prednisone	22
Azathioprine	15
Sirolimus	2
Évérolimus	1
Je n'en dispense pas	1

Parmi les 67 pharmaciens qui ont répondu à la question portant sur les interactions médicamenteuses (IM) avec les immunosuppresseurs, 25 (37,3%) ont déclaré ne jamais en avoir détecté. La figure 14 représente le nombre de pharmaciens ayant détecté des IM et les immunosuppresseurs impliqués. La ciclosporine, le tacrolimus et le mycophénolate mofétil semble être le plus souvent mis en cause dans les IM avec d'autres médicaments. L'évérolimus et le sirolimus n'ont pas fait l'objet d'IM détectée.

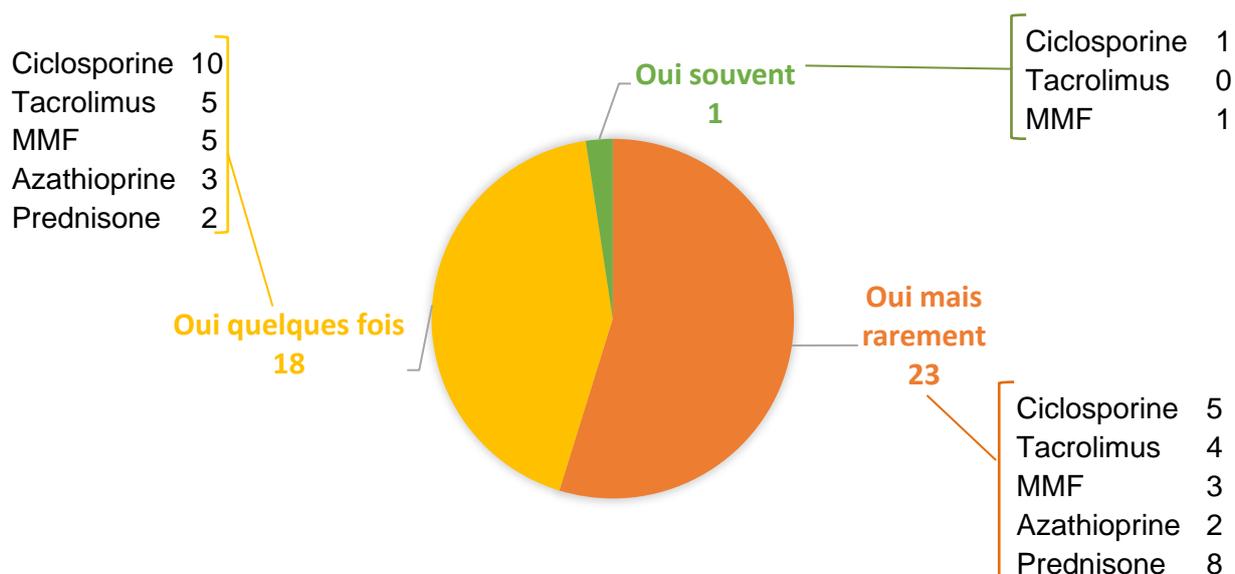


Figure 14 : Nombre de pharmaciens ayant détecté des IM et immunosuppresseurs impliqués (N=42)

Parmi les 42 pharmaciens qui ont déjà constaté des IM avec les immunosuppresseurs prescrits, 18 ont précisé la nature du ou des médicaments impliqués : statines (N=4), AINS (N=4), macrolides (N=3), millepertuis (N=2), gliclazide (N=1), diltiazem (N=1) et carbamazépine (N=1) cités comme interagissant avec les anticalcineurines, allopurinol (N=1) et acénocoumarol (N=1) avec l'azathioprine et acide acétylsalicylique (N=1) avec la prednisone.

Les médicaments détectés comme interagissant avec les immunosuppresseurs étaient prescrits par le médecin traitant (N=20) ou par un médecin spécialiste hospitalier (N=17), le médecin transplantateur (N=5) ou encore un généraliste autre que le médecin traitant (N= 2).

V.3.2.5 Conseils et accompagnement des patients transplantés au comptoir

La figure 15 illustre les réponses des 64 pharmaciens ayant répondu à la question 16 de l'enquête (« Avez-vous déjà été sollicités par des patients transplantés d'organe pour de l'automédication (y compris phytothérapie) ? »). Ainsi, 8 pharmaciens (12,5%) ont déclaré avoir souvent été sollicités pour de l'automédication par des patients transplantés et, inversement, 16 (25,0%) ont déclaré qu'ils ne l'avaient jamais été.

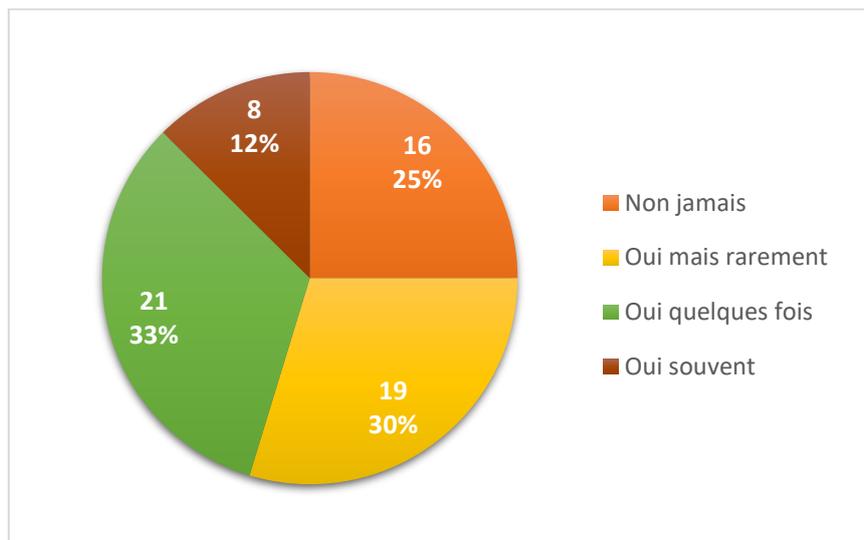


Figure 15 : Nombre de pharmaciens sollicités par des patients transplantés d'organes pour de l'automédication (N=64)

Les pharmaciens ayant déclaré avoir déjà été sollicités pour de l'automédication (N=48) ont rapporté l'avoir été pour des médicaments des classes suivantes de la classification internationale ATC (Anatomique, Thérapeutique et Chimique, cf. Annexe 5) :

- Système respiratoire (R, 17 déclarations) : préparations nasales (R01, N=4), préparations pour la gorge (R02, N=3) et médicaments du rhume et de la toux (R05, N=8) ;
- Système nerveux (N) : analgésiques (N02) qui regroupe toutes les réponses « paracétamol » (N=14) et les médicaments pour l'anxiété et le sommeil (N07 ; N=4) ;



- Voies digestives et métabolisme (A, N=6) : antiémétiques et antinauséeux (A03, N=2), antidiarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux (A07, N=2) et vitamines (A11, N=1) ;
- Muscle et squelette (M, N=4) : anti-inflammatoires et antirhumatismaux (M01) ;
- Médicaments dermatologiques (D, N=1) sans réponse spécifique permettant de les classer avec précision dans une sous-classe ;
- Classe « divers » (V) avec tous autres médicaments (V03) dans lesquels ont été classés les compléments alimentaires (N=1).

Plusieurs autres réponses concernaient l'aromathérapie ou la phytothérapie (N=10) ou les antipyrétiques (N=1). Vingt-sept pharmaciens (56,3%) ont déclaré avoir dispensé les médicaments demandés par les patients alors que 15 ont déclaré ne pas les avoir dispensés et avoir proposé d'autres alternatives (homéopathie pour la plupart, alternatives non pharmacologiques, réorientation vers le médecin). Dans un cas, le pharmacien a proposé le remplacement du médicament demandé (ibuprofène) par un autre ne risquant pas d'entraîner d'IM avec l'immunosuppresseur du patient (paracétamol).

La question 18 interrogeait les pharmaciens sur les principaux sujets sur lesquels les patients transplantés les sollicitent (Figure 16). Ainsi, 29 pharmaciens (42,6%) ont déclaré avoir été questionnés à propos des effets indésirables des traitements immunosuppresseurs et 27 (39,7%) sur les modalités de prises de ces médicaments.

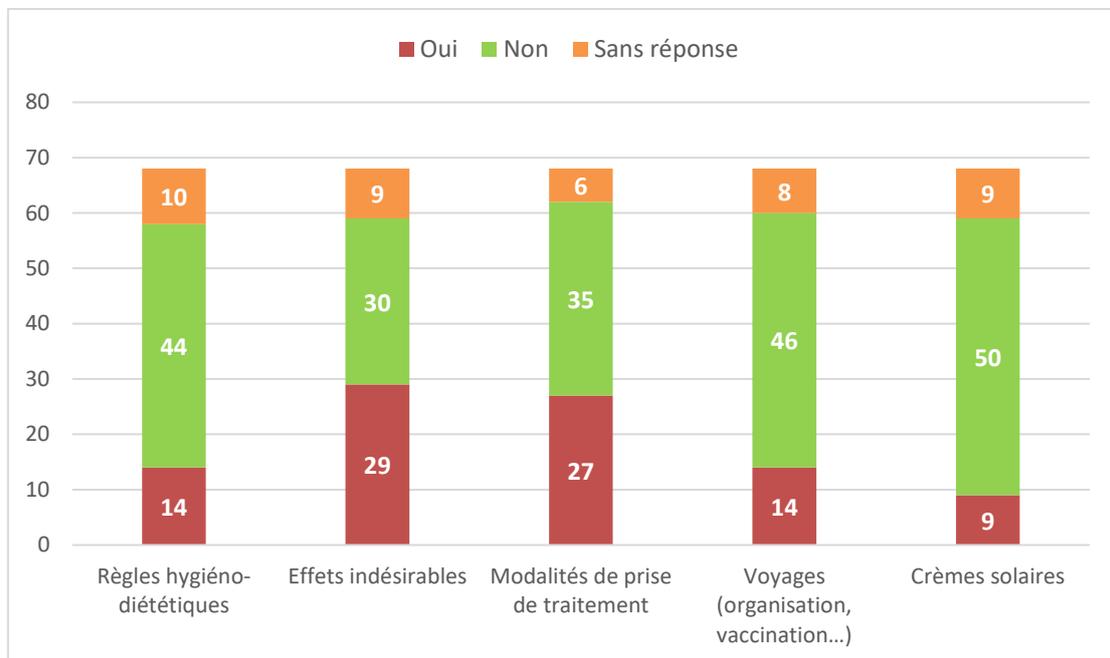


Figure 16 : Thèmes de sollicitations des patients transplantés auprès des pharmaciens d'officine interrogés (N=68)



Soixante-quatre pharmaciens ont répondu à la question sur le type de crème solaire qu'ils conseillent à leurs patients transplantés, parmi lesquels 76,5% ont déclaré conseiller un écran total avec un indice de protection 50 (en citant des marques comme Avène ou La Roche Posay). Des crèmes « spécifiques » adaptées aux patients avec une peau fragile et aux personnes sous traitement immunosuppresseur comme ACTINICA® du laboratoire Galderma ou SUNSIMED® de la marque Avène sont conseillées par 18,7% des pharmaciens. Certains d'entre eux préfèrent conseiller des crèmes solaires avec des filtres UV minéraux (6,2%).

L'enquête interrogeait également les pharmaciens sur la connaissance de leurs patients sur leur traitement immunosuppresseur. Pour 41,3% des pharmaciens répondants (26/63), les patients transplantés qu'ils suivent ne sont pas suffisamment informés sur leurs médicaments anti-rejets alors que 36,5% pensent que si et que 22,2% sont sans opinion à ce sujet.

Parmi les 26 pharmaciens qui ont estimé que les patients n'étaient pas suffisamment informés sur leur traitement, 9 (34,6%) se sont déclarés être pas ou peu confiants lors de leur conseil au comptoir auprès de ces patients, et 14 (53,8%) ont rapporté avoir un niveau de connaissance insuffisant sur les immunosuppresseurs (Figure 17).

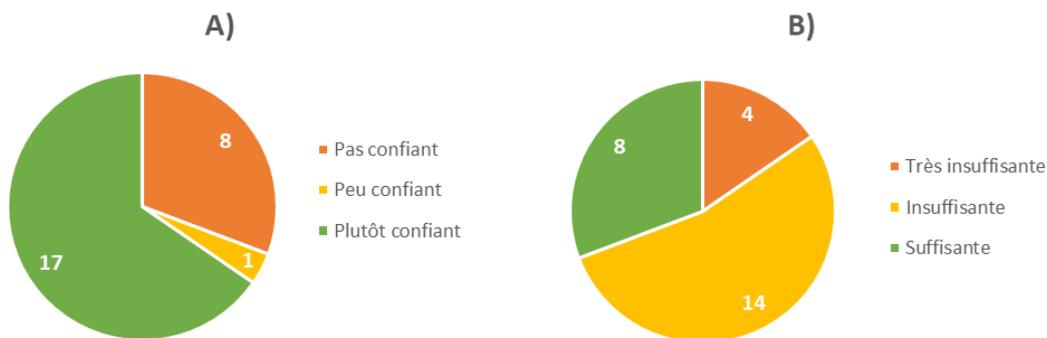


Figure 17 : Niveau de confiance au comptoir (A) et de connaissance sur les immunosuppresseurs (B) des pharmaciens ayant déclaré que leurs patients transplantés ne sont pas suffisamment informés sur leurs immunosuppresseurs (N=26)

Pour 84,1% des pharmaciens interrogés l'automédication est le thème le plus important à aborder avec les patients transplantés. Les modalités de prise et les effets indésirables du traitement représentent respectivement 58,7% et 49,2% des réponses. Enfin, environ un tiers des pharmaciens ont déclaré considérer qu'il fallait aborder l'exposition solaire, la vaccination ou les conseils hygiéno-diététiques avec leurs patients (Figure 18).

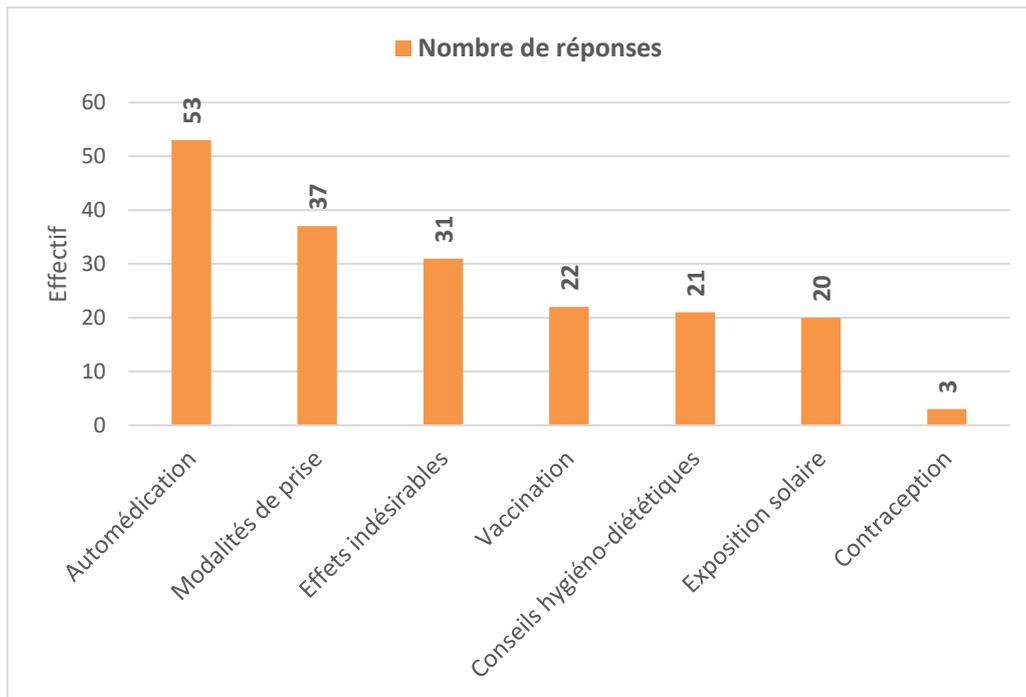


Figure 18 : Thèmes les plus importants à aborder avec les patients transplantés à l'officine selon les pharmaciens interrogés (N=63)

Nous avons ensuite demandé aux pharmaciens quelles sources d'informations ils utilisaient au comptoir afin de renseigner leurs patients : 44 personnes n'ont pas répondu ou ont déclaré ne pas utiliser de source d'information particulière. Parmi les autres, 6 ont répondu utiliser la Base de Données Publique Des Médicaments mise en ligne par le Ministère de la Santé <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/> (Figure 19). D'autres supports non proposés par l'enquête ont été mentionnés : les sites Internet Meddispar, les Omedit, Vidal, Thériaque, Base Claude Bernard, Dexther ou encore les sites internet des centres de transplantation. Enfin, certains pharmaciens (N=10) ont déclaré utiliser le Vidal ou le guide pratique des médicaments Dorosz.



Figure 19 : Page d'accueil de la Base de Données Publique Des Médicaments en ligne (145)

V.3.2.6 Education thérapeutique des patients transplantés

Sur les 61 pharmaciens ayant répondu à la question sur les programmes d'éducation thérapeutique, 9 (soit 14,8%) ont déclaré avoir connaissance de l'existence de ce type de programmes pour les patients transplantés et 7 (soit 11,4%), répartis dans toutes les tranches d'âge, ont reçu la formation minimale de 40 heures d'enseignements pratiques et théoriques permettant de faire de l'éducation thérapeutique auprès des patients (Figure 20).

Cinquante-neuf pharmaciens soit 96,7% ont estimé que l'intervention d'un pharmacien était importante dans les programmes d'éducation thérapeutique pour les patients transplantés. Parmi eux, 49 (83,1%) seraient intéressés d'y participer.

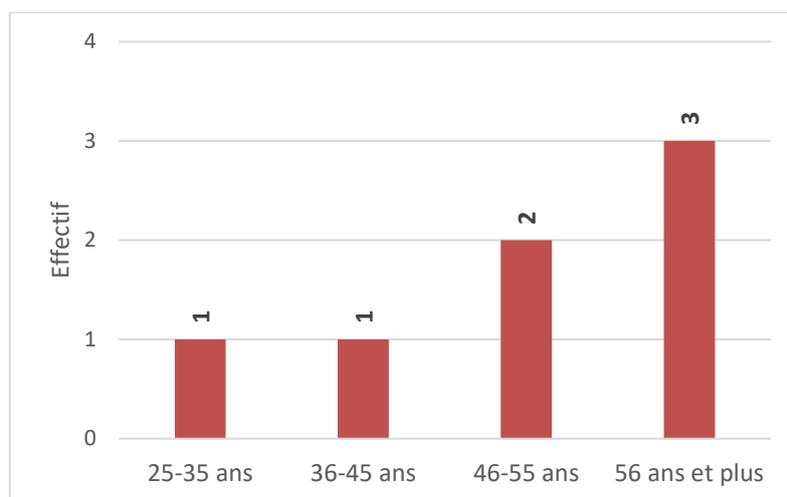


Figure 20 : Nombre de pharmaciens répondants formés à l'éducation thérapeutique en fonction de leur tranche d'âge (N=7)

V.3.2.7 Parcours de soins des patients transplantés

Les pharmaciens ont été interrogés sur l'utilité, de leur point de vue, de l'ouverture du dossier pharmaceutique (DP) chez tous les patients. Pour 56/61 d'entre eux, l'ouverture du DP est importante pour chaque patient alors que 4 ont déclaré le considérer utile seulement pour certains cas particuliers (pathologies chroniques ou déplacements fréquents), et un pharmacien a rapporté ne pas le juger utile. En pratique, 46 pharmaciens ont répondu que les patients transplantés qu'ils suivaient à l'officine avaient un dossier pharmaceutique.

Une autre question abordait le relai ville-hôpital et avait pour objectif d'évaluer quelles informations, du point de vue des pharmaciens d'officine, étaient les plus utiles à leur transmettre pour leur pratique quotidienne auprès des patients transplantés (Figure 21). Les coordonnées du médecin référent constituent une information importante pour 62,3% des pharmaciens répondants, tout comme les antécédents médicaux et les autres traitements des patients pour 54,1% d'entre eux. Le questionnaire proposait une réponse « Autre » permettant aux pharmaciens de s'exprimer mais aucun ne l'a rempli.

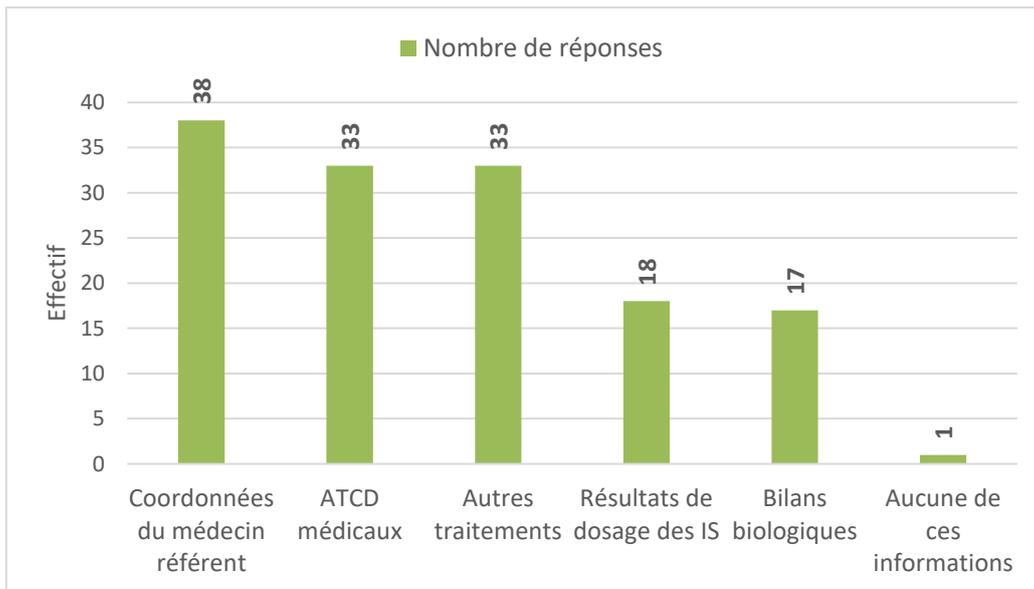


Figure 21 : Informations utiles à propos des patients transplantés de l'officine selon les pharmaciens interrogés (N= 61)

Nous avons ensuite demandé aux pharmaciens d'estimer le lien qui existe entre le service hospitalier en charge du suivi de leurs patients transplantés et leur officine. Sur les 61 réponses, aucun d'entre eux n'a déclaré avoir un lien étroit avec le centre de transplantation de leurs patients : dans une proportion à peu près égale, les pharmaciens ont estimé que ce lien était absent ou minime (Figure 22).

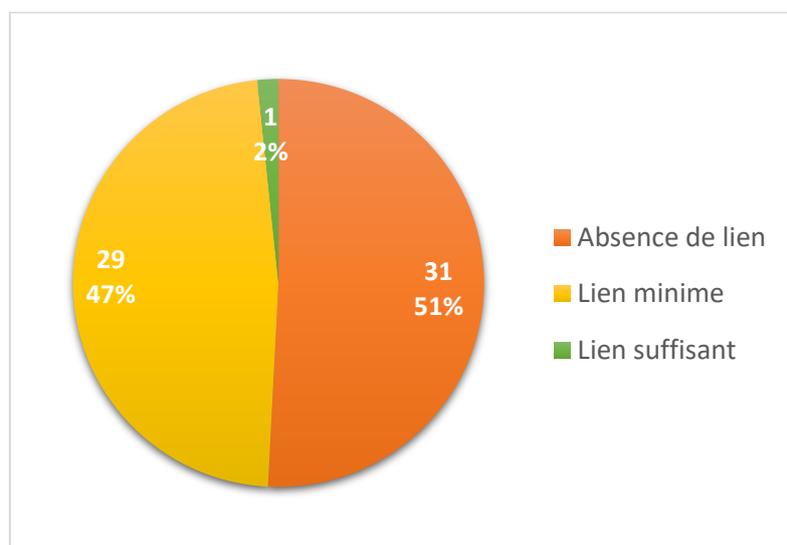


Figure 22 : Nombre et pourcentage de réponses sur le lien estimé entre le service hospitalier en charge du suivi des patients transplantés et l'officine (N=61)

Concernant la transmission de l'ordonnance de sortie à la pharmacie du patient, 91,6% (55/60) des pharmaciens ayant répondu ont déclaré souhaiter recevoir une copie des prescriptions au

moment de la sortie de l'hôpital, pour les patients nouvellement transplantés ou anciennement transplantés mais hospitalisés. C'est déjà le cas pour 3 d'entre eux.

La dernière question de l'enquête concernait la gestion des modifications de posologie des immunosuppresseurs prescrites oralement par les médecins transplantateurs (le plus souvent, par téléphone). Parmi les 58 pharmaciens ayant répondu à cette question, 28 ont déclaré avoir déjà fait face à cette situation. Dans ce cas, 50% des pharmaciens ont déclaré avoir avancé une boîte de médicament puis avoir régularisé la situation *a posteriori* avec une ordonnance du médecin. Les autres ont appelé soit le médecin traitant (17,9%), soit le médecin transplantateur (35,7%), pour obtenir une prescription avant la dispensation.

V.4. Discussion

Cette étude a permis de dresser un état des lieux sur la prise en charge des patients transplantés à l'officine, du point de vue des pharmaciens d'officine, à travers une série de questions abordant différents thèmes.

La majorité des répondants à l'enquête avait plus de 35 ans, correspondant à une majorité des pharmaciens diplômés depuis plus de 11 ans.

Globalement, moins de 20% des pharmaciens sollicités ont répondu à cette enquête. Avec une densité pharmaceutique en Limousin de l'ordre de 100 pharmaciens pour 100 000 habitants (Figure 23), correspondant à une patientèle potentielle d'environ 1000 patients par pharmacien d'une part, et un nombre réduit de patients transplantés suivis dans la région d'autre part, la patientèle de transplantés représente une part marginale des patients des officines. Ceci pourrait expliquer le taux de réponse relativement faible à cette enquête.

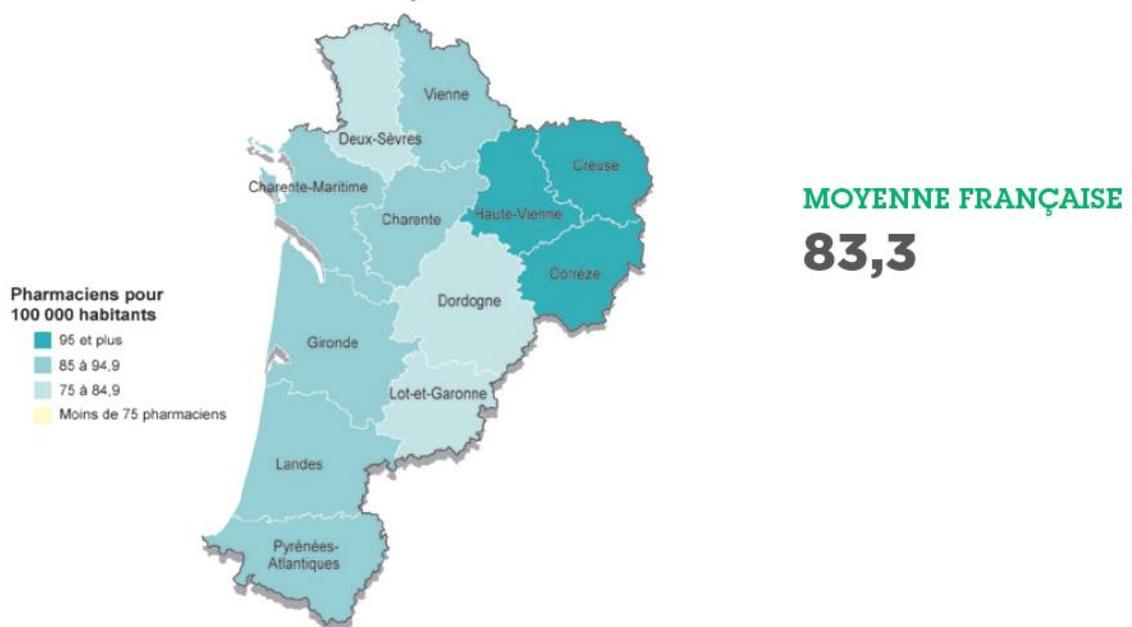


Figure 23 : Densité pharmaceutique par habitant (titulaires + adjoints + intérim) en Nouvelle-Aquitaine en 2018

Source : Conseil de l'Ordre National des Pharmaciens (146)

Parmi les 3 départements (Corrèze, Creuse, Haute-Vienne) de la région, la proportion la plus faible de pharmaciens ayant répondu était celle de la Creuse, avec 11,8% de répondants, contre 16,7% en Corrèze et 17,7% en Haute-Vienne. Cette proportion de répondants en Creuse pourrait s'expliquer par le faible nombre de patients transplantés résidant dans ce département. Les pharmaciens de Creuse pourraient donc s'être sentis moins concernés par l'enquête et y avoir proportionnellement moins répondu que leurs confrères de Corrèze et de Haute-Vienne.

Les répondants ont déclaré travailler en majorité au sein d'officines se situant en milieu plutôt rural (69,1%) avec des petites équipes de 1 à 5 personnes comprenant 1 à 2 pharmaciens. Le questionnaire était anonyme, ainsi il n'a pas été possible de vérifier si plusieurs répondants travaillaient dans la même pharmacie et pourraient avoir déclaré plusieurs fois les mêmes patients. Le nombre de greffés comptabilisé pourrait donc être surestimé. Dans tous les cas, il reste faible par rapport à la patientèle totale.

La plupart des pharmaciens interrogés (72,1%) connaissaient l'organe transplanté de leurs patients. Cependant 10% ont déclaré ne pas le connaître, ce qui peut limiter la personnalisation du conseil. Les patients transplantés suivis étaient en très large majorité des transplantés rénaux (91 patients), correspondant en effet à la greffe d'organe la plus fréquemment pratiquée en France (cf. chapitre I.3).

Tout comme la nature de l'organe transplanté, la connaissance du rang de greffe est une information importante à connaître pour adapter au mieux l'accompagnement des patients. En effet, le rang de greffe peut avoir un impact sur la nature du traitement immunosuppresseur, mais aussi et surtout sur la dose administrée qui peut être augmentée du fait du risque de rejet plus élevé par rapport à une première greffe. Ainsi, la surveillance des posologies mise en perspective avec les résultats de suivi thérapeutique, de l'observance et des effets indésirables est d'autant plus critique si le rang de greffe est plus élevé. Pourtant, notre enquête a révélé que 25,6% des pharmaciens répondants ne connaissaient pas le rang de greffe de leurs patients.

Plus de la moitié des répondants (61,8%) se sont déclarés « plutôt confiants » au comptoir lors du conseil aux patients transplantés. Cependant, si on croise les résultats de cette question (question 11) à celle sur le niveau de connaissance estimé des pharmaciens sur les médicaments immunosuppresseurs (question 13), on remarque que 50,0% des pharmaciens « plutôt confiants » lors du conseil aux patients transplantés (soit 21 personnes) ont estimé avoir une connaissance insuffisante sur les immunosuppresseurs. Trois d'entre eux ont même estimé que leur niveau de connaissance était « très insuffisant ». Ces résultats sont surprenants car il aurait semblé plus logique que les personnes se déclarant confiantes dans le suivi des transplantés déclarent également un bon niveau de connaissance sur ce sujet. Globalement, 67,2% des pharmaciens qui ont répondu à l'enquête (50,0% des moins de 35 ans et 69,5% des plus de 35 ans) ont estimé avoir un niveau de connaissance sur les immunosuppresseurs insuffisant ou très insuffisant. Ceci suggère un besoin important en formation des pharmaciens d'officine sur ce sujet, à la fois dans le cadre de la formation initiale et de la formation continue.

Par ailleurs, plus de 40% des pharmaciens répondants ont déclaré considérer que leurs patients n'étaient pas suffisamment informés sur leurs médicaments anti-rejets. Ce résultat pourrait être à pondérer car il correspond au ressenti des pharmaciens et non à une évaluation des connaissances des patients, qui en savent peut-être plus que ce que leurs pharmaciens pensent. Sur l'ensemble de ces pharmaciens, plus de 50% ont estimé qu'ils avaient eux aussi

une connaissance insuffisante de ce type de médicaments. Une bonne connaissance de la maladie et du traitement par le pharmacien et le patient est indispensable à l'optimisation du parcours de soins des patients. En générant potentiellement un conseil, un accompagnement, et une sécurisation inadaptes ou insuffisants, ce défaut déclaré de connaissance du binôme pharmacien / patient pourrait donc représenter un risque pour le parcours de soins des patients transplantés.

Alors que le mycophénolate mofétil et le tacrolimus sont les immunosuppresseurs les plus dispensés par les pharmaciens répondants (respectivement 78,0% et 50,0% des pharmaciens déclarent les avoir dispensés), c'est la ciclosporine (dispensée par 44,1% des pharmaciens) qui fait l'objet d'une détection plus fréquente d'interactions avec d'autres médicaments. Seize pharmaciens (23,5%) ont déclaré avoir détecté des interactions médicamenteuses avec la ciclosporine contre 9 (13,2%) avec le tacrolimus et 8 (11,7%) avec le MMF. Les interactions médicamenteuses détectées et le plus souvent citées étaient quasiment toutes pertinentes (connues et le plus souvent mentionnées dans les RCP). La détection moindre d'interactions avec le tacrolimus alors qu'il est plus prescrit que la ciclosporine pourrait être expliquée par des prescriptions médicales moins pourvoyeuses d'interactions médicamenteuses, ou par une plus grande vigilance et une meilleure connaissance de la ciclosporine que du tacrolimus par les pharmaciens.

Parmi les interactions rapportées par les pharmaciens déclarants, 47,6% ont été détectées sur des prescriptions réalisées par le médecin traitant et 40,5% ont été détectées sur des prescriptions réalisées par un médecin spécialiste hospitalier. Par ailleurs, 5 pharmaciens ont déclaré avoir détecté des interactions médicamenteuses sur des ordonnances du médecin transplantateur, mais sans préciser le médicament impliqué : dans ces conditions la pertinence des interactions médicamenteuses rapportées n'a pas pu être évaluée. Ces résultats suggèrent qu'une grande vigilance doit être portée par les pharmaciens d'officine lors de la dispensation de médicaments prescrits aux patients transplantés par des médecins non transplantateurs et confirment le rôle central du pharmacien dans le parcours de soins de ces patients. La détection et la gestion des interactions médicamenteuses fait partie des éléments intégrés dans la formation sur les immunosuppresseurs. Ces résultats confirment d'autant plus la nécessité de renforcer la formation des pharmaciens d'officine sur ce type de traitement.

La grande majorité des pharmaciens interrogés (75%) ont déclaré avoir déjà été sollicités par des patients transplantés pour de l'automédication, y compris pour de la phytothérapie. Cela montre bien l'importance du conseil pharmaceutique à ces patients qui ne peuvent pas se permettre de s'automédiquer sans être sûrs de ne pas générer des interactions avec leur traitement immunosuppresseur au risque de perdre leur greffon. C'est d'ailleurs l'automédication qui arrive largement en tête des préoccupations des pharmaciens avec leurs patients transplantés, puisque 84,1% ont considéré que c'était le thème le plus important à aborder. Les modalités de prise (58,7%) et les effets indésirables du traitement (49,2%) sont des sujets également importants et correspondent à des préoccupations souvent rapportées par les patients eux-mêmes. Les 3 pharmaciens ayant répondu que la contraception était un thème important à aborder ont également répondu que le mycophénolate mofétil était l'un des immunosuppresseurs qu'ils délivraient le plus souvent. Cette réponse est donc cohérente puisqu'une contraception hautement efficace est indispensable lors d'un traitement par mycophénolate (cf. paragraphe III.2.3.2). Les contraintes imposées par le questionnaire (les pharmaciens ne pouvaient choisir que 3 thèmes maximum) expliquent probablement la faible proportion de pharmaciens ayant sélectionné le thème « contraception » comme parmi les plus importants. Toutefois, l'importante tératogénicité du mycophénolate justifie l'importance de



cette information. Il est donc indispensable que les pharmaciens d'officine soient sensibilisés sur ce sujet et assurent une information ciblée auprès des patients traités par cette molécule (dont l'utilisation n'est d'ailleurs pas limitée à la transplantation).

Le pharmacien est un acteur de proximité dans le suivi des patients transplantés qui peuvent les solliciter sur de nombreux sujets. La plupart des pharmaciens interrogés rapporte avoir été sollicités sur les effets indésirables des traitements immunosuppresseurs (42,6% des pharmaciens répondants) et sur les modalités de prise du traitement (39,7% des pharmaciens répondants). En effet, les médicaments immunosuppresseurs sont pourvoyeurs de nombreux effets indésirables qui peuvent perturber le quotidien et qui sont au cœur des préoccupations des patients. Il est donc essentiel de tenir compte de ces effets indésirables et d'être à l'écoute des patients car ceux-ci peuvent être à l'origine d'une altération de la qualité de vie et de l'adhésion au traitement (147) (132) et, *in fine*, causer une diminution de l'espérance de vie du greffon et du patient. Le rôle du pharmacien dans cet accompagnement est donc fondamental : en se constituant le relai des patients auprès des équipes de transplantation pour déclarer les effets indésirables, le pharmacien renforcerait son rôle central dans le parcours de soins des patients transplantés. Enfin, les modalités de prise des traitements immunosuppresseurs sont la plupart du temps contraignantes pour les patients et peuvent générer des oublis de prise. Ainsi, l'accompagnement de certains patients peut s'avérer essentiel, même s'ils n'en expriment pas le besoin, afin que leur observance soit la meilleure possible (50% des patients souffrant de maladie chronique ont une mauvaise observance au traitement (148)). Aussi, le pharmacien d'officine se doit d'adopter une posture d'écoute auprès des patients, afin d'évaluer avec eux la manière dont ils prennent leurs médicaments et d'identifier d'éventuelles situations de mauvaise observance, potentielle ou avérée. Dans ces cas, une co-réflexion avec le patient sur les modalités de prise les plus adaptées à son mode de vie, en restant au plus près des contraintes inhérentes au traitement, permet d'aboutir à l'organisation la plus pertinente et sécurisée possible pour le patient.

Les patients transplantés ont un risque fortement augmenté de développer des cancers cutanés (cf. paragraphe III.5.1.2.1) et il est important de les sensibiliser à la nécessité d'adopter une bonne protection solaire. La grande majorité des pharmaciens interrogés (environ 77%) conseillent un écran total et précisent parfois la marque qu'ils conseillent. Seul un faible pourcentage de pharmaciens (18,7%) semble connaître et conseiller des crèmes « spécifiques » adaptées aux patients avec une peau fragile et aux personnes sous traitement immunosuppresseur comme ACTINICA® (Galderma) ou SUNSIMED® (Avène). Ces dernières gagneraient à être mieux connus des pharmaciens car elles ont fait l'objet d'évaluations et sont les mieux adaptées à ce type de patients. Malgré tout, le conseil majoritairement dirigé vers une crème solaire à fort indice de protection démontre que les pharmaciens ont conscience du risque encouru par les personnes transplantées face aux rayons UV, 31,7% d'entre eux déclarant même que c'est un des thèmes les plus importants à aborder avec ces patients. N'oublions pas, enfin, que le pharmacien d'officine peut relayer auprès des patients l'information qu'une protection solaire efficace peut également être obtenue en évitant de sortir aux heures de la journée pendant lesquelles le rayonnement UV est le plus intense (entre 11h et 16h), en particulier du mois de mars au mois d'octobre et en portant des vêtements couvrants, éventuellement anti-UV, un couvre-chef efficace (qui protège la tête mais aussi les oreilles et la nuque) et des lunettes de soleil.

Pour répondre aux différentes demandes des patients, il est indispensable d'utiliser des sources d'information fiables, notamment en cas de connaissances insuffisantes. Ainsi, seuls 6 pharmaciens répondants ont déclaré utiliser la Base de Données Publique des Médicaments



du ministère de la Santé. De plus, les précisions apportées en commentaires suggèrent qu'en réalité seulement 3 des 6 répondants connaissaient vraiment cette base, car il semble y avoir une confusion avec la base de données des logiciels pharmaceutiques. La majorité des répondants (64,7%) n'ont pas répondu ou ont déclaré ne pas utiliser de sources d'informations particulières, ce qui pourrait suggérer un manque d'intérêt pour cette question, soit car les pharmaciens délivrent peu souvent des immunosuppresseurs, soit parce qu'ils adaptent leurs outils en fonction des questions des patients et qu'ils n'ont pas cité toutes les sources d'informations qu'ils utilisent. Pour ceux qui ont précisé leurs réponses, dans l'ensemble les sources d'informations utilisées sont fiables. Ces réponses suggèrent que l'enseignement de recherches sur des supports fiables sur les données de santé est important dès la formation initiale.

La dispensation des immunosuppresseurs à l'officine n'est pas courante et un certain nombre d'informations peuvent être utiles afin d'accompagner au mieux les patients dans leur parcours de soins. C'est pourquoi nous avons souhaité demander aux pharmaciens quelles étaient pour eux ces informations qui leur seraient les plus utiles pour une bonne dispensation. Les coordonnées du médecin référent (62,3% des répondants), les antécédents médicaux (54,1%) et les autres traitements (54,1%) du patient leur paraissent indispensables. Les coordonnées du médecin référent qui assure le suivi du patient après sa transplantation devraient être transmises systématiquement au pharmacien dès la sortie du patient de l'hôpital, ce qui est à mettre en perspective avec le lien entretenu entre le service hospitalier en charge du suivi du patient et son officine. Les antécédents médicaux et autres traitements peuvent quant à eux être facilement accessibles si le patient possède un dossier pharmaceutique ou un dossier médical partagé et que celui-ci est implémenté.

Le dossier pharmaceutique (DP) a pour objectif de mieux sécuriser la dispensation des médicaments en limitant le risque d'interactions médicamenteuses et les traitements redondants. (149) Le DP permet au pharmacien d'avoir une vue globale sur les traitements des patients en lui permettant de consulter à la fois les médicaments délivrés sur ordonnance et sans ordonnance au cours des 4 derniers mois dans n'importe quelle pharmacie (sur les 3 dernières années pour les médicaments biologiques et sur les 10 dernières années pour les vaccins). Le DP a été lancé en décembre 2008. Depuis novembre 2018, la généralisation du dossier médical partagé (DMP) a généré un recul de l'utilisation du DP. Pourtant, ces deux dossiers ne contiennent pas exactement les mêmes informations et le DP est encore très utile : le DMP ne contient que les informations sur les médicaments remboursés, et leur délai d'apparition dans le dossier n'est pas immédiat, contrairement au DP (Figure 24). Aujourd'hui, ces deux outils coexistent et sont complémentaires, et il est important de continuer à proposer le DP. A terme, les données du DP alimenteront directement le DMP. Dans ce contexte, quasiment tous les pharmaciens répondants (91,8%) ont considéré le dossier pharmaceutique comme un outil important, que chaque patient devrait avoir pour sécuriser son parcours de soins. En pratique, 85,2% des pharmaciens ont déclaré que les patients transplantés qu'ils suivaient avaient ouvert un DP. Même si cette proportion est plutôt élevée, l'ouverture d'un DP pour tous ces patients semble indispensable et devrait être proposée à tous ceux qui n'en ont pas pour le moment.

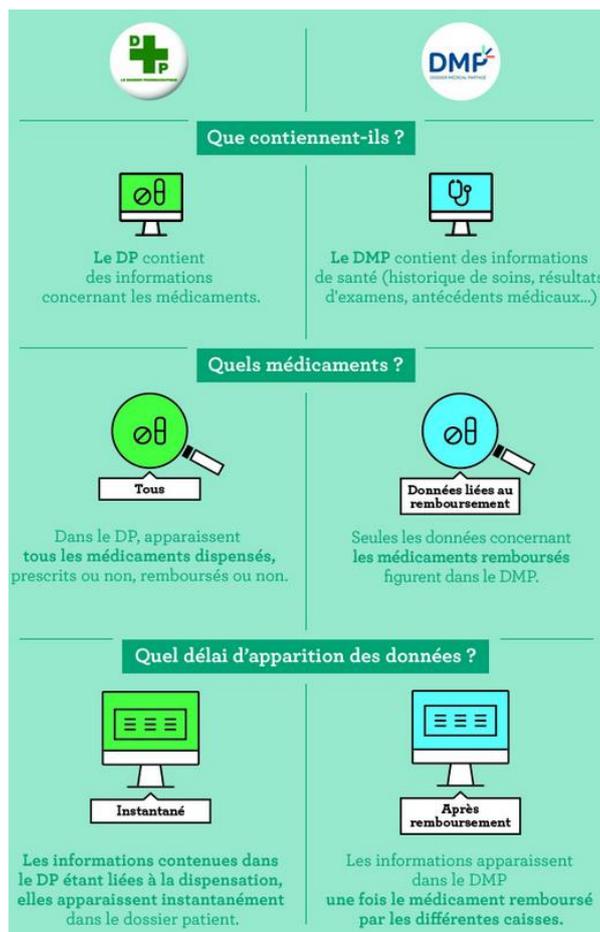


Figure 24 : Différences entre le dossier pharmaceutique et le dossier médical partagé (150)

Les informations concernant le patient transplanté doivent être accessibles et transiter facilement entre tous les professionnels de santé intervenant dans son parcours de soins. Pourtant, l'écrasante majorité (98%) des pharmaciens d'officine ayant répondu à l'enquête ont déclaré ne pas avoir de lien ou un lien seulement minime avec le service hospitalier en charge du suivi de leurs patients transplantés. Cette absence de lien peut être préjudiciable pour le patient et suggère que des solutions doivent être trouvées afin d'établir un lien. Ainsi 91,6% des répondants seraient favorables à la réception des prescriptions lors de la sortie d'hospitalisation d'un patient transplanté, suggérant que cette idée devrait être proposée dans les services hospitaliers et mise en œuvre. Au CHU de Limoges, la prescription de sortie des patients nouvellement transplantés rénaux est généralement faxée à la pharmacie d'officine du patient, le jour de sa sortie, afin de lui permettre d'anticiper la dispensation et la commande de certains médicaments (c'est le cas de CELLCEPT® et du ROVALCYTE® par exemple). Toutefois, cette pratique devrait être généralisée à tous les types de greffe et à toutes les hospitalisations, et non réservée aux seuls patients transplantés rénaux *de novo*. Trois répondants ont déclaré qu'ils recevaient déjà les prescriptions par fax ou par email à la sortie du patient, mais ont pourtant estimé que le lien avec le service hospitalier des patients transplantés était minime. De plus, la dernière question de l'enquête fait état de 48,3% des pharmaciens répondants s'étant déjà retrouvés face à des patients ne possédant pas le bon dosage d'immunosuppresseur à la suite d'une modification de posologie transmise par le service hospitalier. L'accompagnement des patients est d'autant plus important dans ces cas-là afin d'éviter les erreurs d'administration, et cela suggère que d'autres propositions devraient être faites afin d'établir un lien plus fort avec l'hôpital, d'autant plus que les

adaptations de posologie sont fréquentes et le patient souvent contacté directement par le service hospitalier.

Le lien entre l'hôpital et l'officine peut aussi se faire à travers les ateliers d'éducation thérapeutique qui existent pour les patients transplantés au sein des centres de transplantation et auxquels les pharmaciens d'officine formés pourraient participer. Ainsi, nous avons souhaité interroger les pharmaciens sur leur connaissance de ces programmes et s'ils jugent nécessaire que leur profession prenne une part active dans ce type d'activité. L'enquête montre que les programmes d'éducation thérapeutique ne sont pas toujours connus, non seulement des patients eux-mêmes, mais aussi des professionnels de santé qui les encadrent, 85,2% des pharmaciens répondants ont déclaré ne pas en avoir connaissance. Pourtant, une très large majorité des pharmaciens répondants (96,7% correspondant à 59 réponses) a estimé que l'intervention d'un pharmacien était importante dans les programmes d'éducation thérapeutique. Malgré tout, seulement 7 pharmaciens répondants (11,4%) ont reçu la formation de 40 heures requise pour pratiquer l'éducation thérapeutique auprès des patients, dont 5 avaient plus de 46 ans. Pourtant, la mise en place de la formation de 40 heures d'éducation thérapeutique au sein du cursus de pharmacie à la faculté de Limoges est assez récente (2014) : ces pharmaciens ont sans doute reçu cette formation car ils s'y sont intéressés et ont cherché par eux-mêmes à se former.

Bien que très informatifs, les résultats de cette enquête doivent être pondérés car elle correspond à un échantillonnage de réponses de pharmaciens d'officine assez restreint. Le faible nombre de questionnaires recueillis peut limiter la représentativité des réponses obtenues. La représentativité pourrait également être discutable car les pharmaciens qui ont répondu sont peut-être ceux qui se sont sentis le plus concernés par le sujet. Enfin, ces résultats sont spécifiques de la région Limousin et d'autres résultats pourraient être obtenus si la même enquête était réalisée dans d'autres régions. Une enquête nationale pourrait permettre d'envisager des actions générales ou adaptées aux problématiques identifiées dans chaque région.

V.5. Conclusions et perspectives

A travers cette enquête, nous avons pu constater que la dispensation des immunosuppresseurs et le conseil aux patients transplantés représente une part infime de l'activité du pharmacien d'officine en région Limousin. Pour autant, malgré un bon niveau de confiance au comptoir, le manque de formation et de connaissances sur cette classe de médicaments pourrait être préjudiciable pour une prise en charge optimale de ces patients qui demandent une attention toute particulière afin de maintenir la fonctionnalité de leur greffon le plus longtemps possible tout en gardant une bonne qualité de vie. De plus, le lien entre les services hospitaliers et les officines doit être renforcé pour améliorer le parcours de soins des patients greffés. Plusieurs axes de réflexions et propositions peuvent être envisagés pour les thèmes abordés dans le questionnaire et pourraient être mis en perspective avec les pratiques des autres régions de France, voire à l'étranger.

V.5.1. Formations et informations

Le renforcement de la formation initiale et continue sur les immunosuppresseurs est indispensable. Cependant la question peut se poser sur les coûts engendrés et sur les

financements de ces formations thématiques lors de la formation continue. Les laboratoires qui commercialisent les molécules immunosuppressives trouvent sans doute peu d'intérêt à proposer des formations aux praticiens de ville (médecins et pharmaciens) sur des médicaments dont la délivrance est marginale.

L'enseignement à la recherche d'informations sur des supports fiables doit se faire dès la formation initiale. Par exemple à l'Université de Limoges, ce type d'enseignement est abordé lors d'une formation à la bibliothèque universitaire portant sur le logiciel Zotero mais elle n'est pas obligatoire dans le cadre du cursus et est peu connue des étudiants. Un enseignement obligatoire serait souhaitable au sein de chaque cursus en plus d'une meilleure communication sur les enseignements non obligatoires déjà existants.

Il serait également intéressant de créer des fiches « médicaments », à l'attention des pharmaciens et des patients. Ainsi la sensibilisation des patients pourrait être ciblée en s'appuyant sur ces fiches selon les problématiques des molécules qui constituent leur traitement (ex : tératogénicité et MMF). Elles pourraient, pour chaque médicament apporter des conseils de prise et présenter les principaux effets indésirables, interactions médicamenteuses et conseils de sécurité (ex : protection contre le soleil, hygiène).

A l'image de ce qui a été mis en place en greffe hépatique au CHU Trousseau à Tours, l'utilisation de supports de e-learning pourrait être proposé aux pharmaciens d'officine. Le principe est d'envoyer un lien vers un e-learning sur les immunosuppresseurs aux officinaux qui ont été identifiés par les patients transplantés. Ainsi, les pharmaciens d'officine sont ciblés et peuvent se préparer à l'arrivée d'un patient nouvellement transplanté.

V.5.2. Parcours de soins

Les pharmaciens qui ont répondu à l'enquête ont jugé que certaines informations sur leurs patients transplantés étaient indispensables à connaître (antécédents médicaux, coordonnées du médecin référent...). Ainsi il serait judicieux de regrouper toutes ces informations sur une « fiche patient » transmise au pharmacien dès la sortie de l'hôpital. La généralisation du DP et du DMP est à l'heure actuelle primordiale car ces supports permettent de centraliser et recueillir les informations importantes sur la santé des patients. La proposition d'ouverture doit être faite à tous les patients qui n'en ont pas.

La mise en place d'une « carte de transplanté » sur le modèle des cartes de patients portant une valve cardiaque pourrait palier le problème de la non-connaissance de l'organe transplanté et du rang de greffe des patients par le pharmacien ou tout autre professionnel de santé. Les patients pourraient l'avoir toujours sur eux et la présenter si nécessaire.

La modification de posologie des immunosuppresseurs est une situation fréquente au cours du traitement et ce changement est souvent transmis au patient par téléphone par le service hospitalier à la suite des dosages des immunosuppresseurs. Cette modification peut engendrer des confusions si les patients n'ont pas les bons dosages chez eux ou les bonnes ordonnances pour aller de nouveau se fournir en immunosuppresseurs à la pharmacie. Un courrier adressé aux pharmaciens accompagnant les ordonnances de sortie pourrait permettre de fournir des renseignements sur les changements de posologie possibles et sur les appels reçus par les patients à la suite de leurs résultats de dosage. Ainsi le pharmacien ne serait pas surpris si cette situation venait à se présenter et il pourrait régulariser la délivrance dès qu'il serait en possession d'une ordonnance valable. Une autre solution serait que le service



hospitalier appelle à la fois le patient et le pharmacien pour que les deux parties soient prévenues de ces changements de dose. Cette option semble plus compliquée à mettre en œuvre car chronophage pour le service. De plus, chaque patient n'est pas dans l'obligation de se rendre à la pharmacie s'il a déjà chez lui les bons dosages permettant de modifier sa posologie de traitement. En revanche, un fax systématique à la pharmacie en cas de changement de posologie serait plus pratique. Une prescription systématique de dosages supplémentaires pour les ajustements de doses pourrait être envisagée avec les ordonnances de sortie du patient. Toutefois, cette proposition pourrait entraîner des confusions entre les différentes ordonnances pour les patients qui risquent de se tromper en présentant la mauvaise ordonnance à la pharmacie et par la suite prendre la mauvaise dose. Cette éventualité justifierait d'autant plus l'implication du pharmacien d'officine aux côtés des patients transplantés, afin de sécuriser les adaptations de dose.

Concernant l'absence de lien mise en avant par les pharmaciens interrogés entre le service hospitalier et l'officine, la réception des ordonnances de sortie, la transmission des « fiches coordonnées et informations patients » ainsi qu'un courrier joint à la première prescription permettrait de renforcer la relation et le travail en collaboration des professionnels de santé gravitant autour des patients transplantés.

V.5.3. Education thérapeutique du patient

La mise en place d'une évaluation pour appréhender le niveau de connaissance des patients sur leur traitement immunosuppresseur pourrait permettre de cibler les personnes qui ont le plus besoin d'être accompagnées dans leur quotidien afin qu'elles aient l'observance et la meilleure qualité de vie possible. Ces évaluations pourraient se faire au moment du bilan annuel à l'hôpital.

Faire bénéficier les patients transplantés de bilans de médication ou, comme pour les médicaments de l'asthme et les anticoagulants oraux, leur proposer des entretiens pharmaceutiques à l'officine serait également un bon moyen de faire le point sur les traitements avec eux. Ces actions seraient d'ailleurs en parfaite adéquation avec les nouvelles missions du pharmacien telles que prévues dans la loi HPST.

L'enquête a montré que la très grande majorité des pharmaciens pensent que leur profession a un rôle important à jouer dans les programmes d'éducation thérapeutique du patient et certains pharmaciens ont déclaré être intéressés pour y participer. Les modalités d'intervention des pharmaciens dans ce type de programmes pour les patients transplantés sont à définir au cas par cas. Toutefois, la formation de 40 heures à l'ETP intégrée depuis 2014 à Limoges à la formation initiale est un bon point pour les futures générations de pharmaciens qui auront déjà les bases pour s'investir dans l'accompagnement des patients. Il existe également des diplômes universitaires pour les pharmaciens désireux de se former à l'ETP. La participation aux programmes d'éducation thérapeutique demande beaucoup d'investissement et ces ateliers se déroulent le plus souvent au sein des hôpitaux. Les pharmaciens voulant y participer doivent pouvoir se dégager du temps afin de se déplacer sur les lieux de rendez-vous. Cela pose certaines limites car l'investissement demandé s'adresse finalement à un faible nombre de patients et les modalités de rémunération doivent être claires. La délocalisation des ateliers dans les maisons médicales par exemple et le travail en réseaux pourraient être des solutions aux limites de ces programmes.



Conclusion

La transplantation d'un organe a de nombreuses répercussions sur la vie des patients. Leur prise en charge nécessite donc l'implication d'une équipe médicale pluridisciplinaire et en particulier du pharmacien d'officine, acteur privilégié du parcours de soins par sa proximité et sa disponibilité avec les patients et sa connaissance pharmaceutique. Malgré une part minime de patients transplantés rencontrés au comptoir des officines, nous avons pu constater que le pharmacien a un rôle important à jouer auprès de cette population de patients qui demande une attention toute particulière. En effet, l'observance au traitement immunosuppresseur est primordiale et les conseils à apporter sont nombreux pour cette classe pharmacologique.

L'enquête menée au cours de ce travail auprès des pharmaciens d'officine de la région Limousin a montré, malgré un faible taux de réponses, un réel intérêt de la profession pour l'accompagnement des patients transplantés. Une très large majorité a jugé la participation du pharmacien nécessaire dans les ateliers d'éducation thérapeutique destinés aux transplantés, tout en déclarant que ces ateliers gagneraient à être mieux connus à la fois des professionnels de santé et des patients. Même s'ils se sont déclarés plutôt confiants lors de la dispensation des immunosuppresseurs, les pharmaciens ont exprimé une connaissance insuffisante vis-à-vis de ces thérapeutiques. Ils ont pourtant déclaré être sollicités en matière d'automédication, être questionnés sur les modalités de prise et les effets indésirables, et détectent des interactions médicamenteuses avec les immunosuppresseurs. Par ailleurs, certains pharmaciens estiment que leurs patients ne sont eux-mêmes pas assez informés sur leur traitement antirejet. Aussi, il est fondamental que les pharmaciens d'officine disposent de compétences adaptées à l'accompagnement des patients transplantés. Enfin, le constat fait par les pharmaciens d'officine sur la thématique du lien entre hôpital et officines de ville est plutôt négatif, puisque la majorité d'entre eux estiment que ce lien est minime voire inexistant.

Il ressort de cette enquête un certain nombre d'axes d'amélioration possibles, dont le renforcement ou la mise en œuvre de formations portant sur la transplantation et les immunosuppresseurs, dès la formation initiale puis dans le cadre de la formation continue. La mise à jour des connaissances des pharmaciens, notamment dans ce domaine, est indispensable. Le décloisonnement des liens entretenus entre l'hôpital et les professionnels de santé en ville doit continuer et plus d'actions doivent être mises en œuvre pour assurer un parcours de soins pertinent, structuré et efficace pour chaque patient. Tous les professionnels de santé doivent s'impliquer dans cette démarche, en alimentant le DMP par exemple, afin d'offrir à chacun un suivi médical coordonné. La valeur ajoutée du pharmacien est indéniable dans le parcours de soins des patients transplantés, qui ont un besoin permanent d'accompagnement et qui trouvent dans le pharmacien d'officine un interlocuteur privilégié.



Références bibliographiques

1. Loi n°76-1181 du 22 décembre 1976 relative aux prélèvements d'organes (JORF n° 299 du 23 décembre 1976). 76-1181 déc 22, 1976.
2. Loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé (JORF n°0022 du 27 janvier 2016). 2016-41 janv 26, 2016.
3. DGOS. Les modalités du don d'organes ou de tissus [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2017 [cité 29 nov 2018]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/parcours-de-sante-vos-droits/respect-de-la-personne-et-vie-privee/article/les-modalites-du-don-d-organes-ou-de-tissus>
4. Don d'organes.fr [Internet]. Don d'organes.fr. [cité 29 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.dondorganes.fr/>
5. Que fait l'Agence de la biomédecine - Don et greffe d'organes et de tissus [Internet]. 2012 [cité 22 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/don-greffe-organes>
6. Agence de la biomédecine. Rapport d'activité annuel de l'agence de la biomédecine 2017.pdf [Internet]. 2018 [cité 1 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/don-greffe-organes>
7. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2017 [Internet]. [cité 1 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/organes/01-prelevement/synthese.htm>
8. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, Masson PL, Baker DL, Baker A. Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2016. XIV-307. (Campus référence; vol. 1).
9. DeFranco AL, Robertson M, Locksley RM. Immunité: la réponse immunitaire dans les maladies infectieuses et inflammatoires. Vol. 1. Bruxelles: De Boeck; 2009. XXIX-365.
10. Tanriover B, Jaikaransingh V, MacConmara MP, Parekh JR, Levea S-L, Ariyamuthu VK, et al. Acute Rejection Rates and Graft Outcomes According to Induction Regimen among Recipients of Kidneys from Deceased Donors Treated with Tacrolimus and Mycophenolate. Clin J Am Soc Nephrol CJASN. juill 2016;11(9):1650-61.
11. Levitsky J, Goldberg D, Smith AR, Mansfield SA, Gillespie BW, Merion RM, et al. Acute Rejection Increases Risk of Graft Failure and Death in Recent Liver Transplant Recipients. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. avr 2017;15(4):584-593.e2.
12. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Goldfarb S, Hayes D, Kucheryavaya AY, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth Adult Heart Transplantation Report-2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. oct 2018;37(10):1155-68.
13. Hulin A. Mécanismes moléculaires de l'activité des immunosuppresseurs actuels en transplantation : rôles du pharmacien. Ann Pharm Fr. mars 2008;66(2):102-14.



14. Halloran PF, Schlaut J, Solez K, Srinivasa NS. The significance of the anti-class I response. II. Clinical and pathologic features of renal transplants with anti-class I-like antibody. *Transplantation*. mars 1992;53(3):550-5.
15. Trpkov K, Campbell P, Pazderka F, Cockfield S, Solez K, Halloran PF. Pathologic features of acute renal allograft rejection associated with donor-specific antibody, Analysis using the Banff grading schema. *Transplantation*. 15 juin 1996;61(11):1586-92.
16. Böhmig GA, Exner M, Habicht A, Schillinger M, Lang U, Kletzmayer J, et al. Capillary C4d deposition in kidney allografts: a specific marker of alloantibody-dependent graft injury. *J Am Soc Nephrol JASN*. avr 2002;13(4):1091-9.
17. Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA, Saidman SL, Williams WW, Tolckoff-Rubin N, et al. Complement activation in acute humoral renal allograft rejection: diagnostic significance of C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol JASN*. oct 1999;10(10):2208-14.
18. Feucht HE. Complement C4d in graft capillaries -- the missing link in the recognition of humoral alloreactivity. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. juin 2003;3(6):646-52.
19. Behr TM, Feucht HE, Richter K, Reiter C, Spes CH, Pongratz D, et al. Detection of humoral rejection in human cardiac allografts by assessing the capillary deposition of complement fragment C4d in endomyocardial biopsies. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. sept 1999;18(9):904-12.
20. Calmus Y. Le rejet humoral après transplantation d'organe solide. *Courr Transplant*. mars 2014;XIV(1):2.
21. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2016 [Internet]. [cité 26 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2016/donnees/organes/03-coeur/synthese.htm>
22. Halloran PF. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *N Engl J Med*. 23 déc 2004;351(26):2715-29.
23. Bianchi V, El anbassi S. *Médicaments*. Bruxelles: De Boeck; 2012.
24. Résumé des caractéristiques du produit - THYMOGLOBULINE 5 mg/ml, poudre pour solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 juin 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62850870&typedoc=R>
25. VIDAL - SIMULECT 10 mg pdre/solv p sol inj perfusion - Pharmacodynamie [Internet]. [cité 29 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/simulect-20696-pharmacodynamie.htm>
26. SIMULECT® (basiliximab) - Utilisation hors AMM dans la prévention du rejet du greffon après transplantation cardiaque : mise en garde - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. ansm.sante.fr. 2014 [cité 6 nov 2018]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/SIMULECT-R-basiliximab-Utilisation-hors-AMM-dans-la-prevention-du-rejet-du-greffon-apres-transplantation-cardiaque-mise-en-garde-Lettre-aux-professionnels-de-sante>



27. FMPMC-PS - Pharmacologie - Niveau DCEM1 [Internet]. [cité 16 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.14.2.html>
28. Anticalcineurines [Internet]. Site du collège national de Pharmacologie Médicale. 2017 [cité 6 sept 2018]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticalcineurines>
29. Alloway R, Vanhaecke J, Yonan N, White M, Haddad H, Rábago G, et al. Pharmacokinetics in stable heart transplant recipients after conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus formulations. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. sept 2011;30(9):1003-10.
30. Méndez A, Berastegui C, López-Meseguer M, Monforte V, Bravo C, Blanco A, et al. Pharmacokinetic study of conversion from tacrolimus twice-daily to tacrolimus once-daily in stable lung transplantation. *Transplantation*. févr 2014;97(3):358-62.
31. Soto GAC, Ruiz-Antorán B, Laporta R, Sancho A, Lázaro MT, Herrera CP, et al. Dose increase needed in most cystic fibrosis lung transplantation patients when changing from twice- to once-daily tacrolimus oral administration. *Eur J Clin Pharmacol*. juin 2015;71(6):715-22.
32. Julien L-A, Roux PP. mTOR, la cible fonctionnelle de la rapamycine. *Med Sci*. déc 2010;26(12):1056-60.
33. Pallet N, Beaune P, Legendre C, Anglicheau D. Rapamycine et inhibition de mTOR : des voies de signalisation aux applications cliniques. *Ann Biol Clin*. mars 2006;64(2):107-15.
34. RAPAMUNE 0,5 mg cp enr - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 7 oct 2018]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/rapamune_0_5_mg_cp_enr-100507.html
35. Haute Autorité de Santé - RAPAMUNE [Internet]. [cité 7 oct 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1652825/en/rapamune?forceMobile=false
36. Résumé des caractéristiques du produit - CERTICAN 0,25 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 oct 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64299095&typedoc=R>
37. Kamar N, Becquemont L, Grimbert P, Ducloux D. Sirolimus en transplantation rénale : données récentes et modalités d'utilisation. *Courr Transplant*. 2011;XI(2):9.
38. Lebranchu Y, Thierry A, Toupance O, Westeel PF, Etienne I, Thervet E, et al. Efficacy on Renal Function of Early Conversion from Cyclosporine to Sirolimus 3 Months After Renal Transplantation: Concept Study. *Am J Transplant*. mai 2009;9(5):1115-23.
39. Venetz J-P, Barbey F, Halabi G. Place du mycophénolate mofétil dans le traitement des glomérulopathies [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. 2003 [cité 18 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2003/RMS-2426/22853>
40. Lederer SR, Friedrich N, Banas B, Welser G, Albert ED, Sitter T. Effects of mycophenolate mofetil on donor-specific antibody formation in renal transplantation. *Clin Transplant*. avr 2005;19(2):168-74.

41. ISHLT: The International Society for Heart & Lung Transplantation. Adult lung transplantation statistics [Internet]. 2018 [cité 6 mars 2019]. Disponible sur: <https://ishltregistries.org/registries/slides.asp>
42. SIMULECT 10 mg pdre/solv p sol inj perfusion - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 29 juill 2018]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/simulect_10_mg_pdre_solv_p_sol_inj_perfusion-20696-indications.html
43. Résumé des caractéristiques du produit - NEORAL 10 mg, capsule molle - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 sept 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63094408&typedoc=R#RcpPsoAdmin>
44. Résumé des caractéristiques du produit - NEORAL 100 mg/ml, solution buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 9 sept 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65922428&typedoc=R#RcpPsoAdmin>
45. Taylor DO, Barr ML, Meiser BM, Pham SM, Mentzer RM, Gass AL. Suggested guidelines for the use of tacrolimus in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. juill 2001;20(7):734-8.
46. Garrity ER, Hertz MI, Trulock EP, Keenan R, Love R. Suggested guidelines for the use of tacrolimus in lung-transplant recipients. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. mars 1999;18(3):175-6.
47. Blondet NM, Healey PJ, Hsu E. Immunosuppression in the pediatric transplant recipient. *Semin Pediatr Surg*. août 2017;26(4):193-8.
48. Résumé des caractéristiques du produit - PROGRAF 1 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 sept 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61217812&typedoc=R#RcpPsoAdmin>
49. ADVAGRAF 1 mg géL LP - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 9 sept 2018]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/advagraf_1_mg_gel_lp-79555-posologie_et_mode_d_administration.html
50. RAPAMUNE 1 mg/ml sol buv - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 9 oct 2018]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/rapamune_1_mg_ml_sol_buv-18329-modalites_manipulation_elimination.html
51. Haute Autorité de Santé - Dosage sanguin de l'évérolimus [Internet]. HAS. 2006 [cité 9 oct 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1498658/fr/dosage-sanguin-de-l-everolimus
52. Marquet P. Suivi thérapeutique pharmacologique: pour l'adaptation de posologie des médicaments. Paris: Elsevier; 2004.



53. VIDAL. Monographie CELLCEPT 250 mg gélule [Internet]. 2019 [cité 24 févr 2019]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/cellcept_250_mg_gel-3454.html
54. MYFORTIC 180 mg cp gastrorésis - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 24 févr 2019]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/myfortic_180_mg_cp_gastroresis-127294.html
55. Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, Lavelanet AF, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation*. déc 2006;82(12):1698-702.
56. Coscia LA, Armenti DP, King RW, Sifontis NM, Constantinescu S, Moritz MJ. Update on the Teratogenicity of Maternal Mycophenolate Mofetil. *J Pediatr Genet*. juin 2015;4(2):42-55.
57. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Mycophénolate mofétil (CellCept® et ses génériques) et Mycophénolate sodique (Myfortic®) : modification des recommandations en matière de contraception [Internet]. ansm.sante.fr. 2018 [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Mycophenolate-mofetil-CellCept-R-et-ses-generiques-et-Mycophenolate-sodique-Myfortic-R-modification-des-recommandations-en-matiere-de-contraception-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
58. Midtvedt K, Bergan S, Reisæter AV, Vikse BE, Åsberg A. Exposure to Mycophenolate and Fatherhood. *Transplantation*. juill 2017;101(7):214-7.
59. Monchaud C, Marquet P. Pharmacokinetic Optimization of Immunosuppressive Therapy in Thoracic Transplantation: Part I: *Clin Pharmacokinet*. juill 2009;48(7):419-62.
60. Staatz CE, Tett SE. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tacrolimus in Solid Organ Transplantation: *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(10):623-53.
61. Couderc S, Picard N. Le suivi thérapeutique pharmacologique. *Actual Pharm*. nov 2017;56(570):47-50.
62. Monchaud C, de Winter BC, Knoop C, Estenne M, Reynaud-Gaubert M, Pison C, et al. Population Pharmacokinetic Modelling and Design of a Bayesian Estimator for Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus in Lung Transplantation: *Clin Pharmacokinet*. mars 2012;51(3):175-86.
63. Benkali K, Rostaing L, Premaud A, Woillard J-B, Saint-Marcoux F, Urien S, et al. Population Pharmacokinetics and Bayesian Estimation of Tacrolimus Exposure in Renal Transplant Recipients on a New Once-Daily Formulation: *Clin Pharmacokinet*. oct 2010;49(10):683-92.
64. Saint-Marcoux F, Debord J, Undre N, Rousseau A, Marquet P. Pharmacokinetic modeling and development of Bayesian estimators in kidney transplant patients receiving the tacrolimus once-daily formulation. *Ther Drug Monit*. avr 2010;32(2):129-35.
65. Rousseau A, Léger F, Le Meur Y, Saint-Marcoux F, Paintaud G, Buchler M, et al. Population Pharmacokinetic Modeling of Oral Cyclosporin Using NONMEM:

- Comparison of Absorption Pharmacokinetic Models and Design of a Bayesian Estimator. *Ther Drug Monit.* févr 2004;26(1):23-30.
66. Belitsky P, Levy GA, Johnston A. Neoral absorption profiling: an evolution in effectiveness. *Transplant Proc.* mai 2000;32(3A Suppl):45S-52S.
 67. Johnston A, David OJ, Cooney GF. Pharmacokinetic validation of neoral absorption profiling. *Transplant Proc.* mai 2000;32(3A Suppl):53S-56S.
 68. Brunet M, van Gelder T, Åsberg A, Haufroid V, Hesselink DA, Langman L, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report. *Ther Drug Monit.* juin 2019;41(3):261-307.
 69. Billaud EM. Suivi thérapeutique pharmacologique des inhibiteurs du signal de prolifération (évérolimus et sirolimus). *Lett Pharmacol.* déc 2007;21(4):8.
 70. Monchaud C, Marquet P. Pharmacokinetic Optimization of Immunosuppressive Therapy in Thoracic Transplantation: Part II: *Clin Pharmacokinet.* août 2009;48(8):489-516.
 71. Marquet P. Pharmacokinetics and pharmacogenetics of sirolimus. :16.
 72. Mahalati K, Kahan BD. Clinical Pharmacokinetics of Sirolimus. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40(8):573-85.
 73. Kirchner GI, Meier-Wiedenbach I, Manns MP. Clinical Pharmacokinetics of Everolimus. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(2):83-95.
 74. Zimmerman JJ. Exposure-response relationships and drug interactions of sirolimus. *AAPS J.* oct 2004;6(4):e28.
 75. Mabasa VH, Ensom MHH. The Role of Therapeutic Monitoring of Everolimus in Solid Organ Transplantation: *Ther Drug Monit.* oct 2005;27(5):666-76.
 76. Shipkova M, Hesselink DA, Holt DW, Billaud EM, van Gelder T, Kunicki PK, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Everolimus: A Consensus Report. *Ther Drug Monit.* avr 2016;38(2):143-69.
 77. Staatz CE, Tett SE. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mycophenolate in Solid Organ Transplant Recipients: *Clin Pharmacokinet.* 2007;46(1):13-58.
 78. Shaw LM, Korecka M, DeNofrio D, Brayman KL. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and outcome investigations as the basis for mycophenolic acid therapeutic drug monitoring in renal and heart transplant patients. *Clin Biochem.* févr 2001;34(1):17-22.
 79. Knight SR, Morris PJ. Does the Evidence Support the Use of Mycophenolate Mofetil Therapeutic Drug Monitoring in Clinical Practice? A Systematic Review: *Transplantation.* juin 2008;85(12):1675-85.
 80. Woillard J-B, Saint-Marcoux F, Monchaud C, Youdarène R, Pouche L, Marquet P. Mycophenolic mofetil optimized pharmacokinetic modelling, and exposure-effect associations in adult heart transplant recipients. *Pharmacol Res.* sept 2015;99:308-15.
 81. Musuamba FT, Rousseau A, Bosmans J-L, Senessaël J-J, Cumps J, Marquet P, et al. Limited Sampling Models and Bayesian Estimation for Mycophenolic Acid Area under



- the Curve Prediction in Stable Renal Transplant Patients Co-Medicated with Ciclosporin or Sirolimus: *Clin Pharmacokinet.* nov 2009;48(11):745-58.
82. van Gelder T, Meur YL, Shaw LM, Oellerich M, DeNofrio D, Holt C, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolate Mofetil in Transplantation: *Ther Drug Monit.* avr 2006;28(2):145-54.
 83. Knight SR, Morris PJ. Does the Evidence Support the Use of Mycophenolate Mofetil Therapeutic Drug Monitoring in Clinical Practice? A Systematic Review: *Transplantation.* juin 2008;85(12):1675-85.
 84. Tett SE, Saint-Marcoux F, Staats CE, Brunet M, Vinks AA, Miura M, et al. Mycophenolate, clinical pharmacokinetics, formulations, and methods for assessing drug exposure. *Transplant Rev Orlando Fla.* avr 2011;25(2):47-57.
 85. de Winter BCM, Monchaud C, Prémaud A, Pison C, Kessler R, Reynaud-Gaubert M, et al. Bayesian Estimation of Mycophenolate Mofetil in Lung Transplantation, Using a Population Pharmacokinetic Model Developed in Kidney and Lung Transplant Recipients: *Clin Pharmacokinet.* janv 2012;51(1):29-39.
 86. Budde K, Bauer S, Hambach P, Hahn U, Röblitz H, Mai I, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Comparison of Enteric-Coated Mycophenolate Sodium and Mycophenolate Mofetil in Maintenance Renal Transplant Patients. *Am J Transplant.* avr 2007;7(4):888-98.
 87. Budde K, Tedesco-Silva H, Pestana JM, Glander P, Neumayer H-H, Felipe CR, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium provides higher mycophenolic acid predose levels compared with mycophenolate mofetil: implications for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit.* juin 2007;29(3):381-4.
 88. Netgen. La glycoprotéine P : un transporteur de médicaments à ne pas négliger [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 5 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2004/RMS-2476/23776>
 89. Centre d'informations thérapeutique et de pharmacovigilance, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux universitaires Genève. Interactions médicamenteuses, Cytochromes P450 et P-Glycoprotéine (Pgp) [Internet]. Hôpitaux Universitaires Genève. 2014 [cité 5 sept 2018]. Disponible sur: https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf
 90. Karlgren M, Vildhede A, Norinder U, Wisniewski JR, Kimoto E, Lai Y, et al. Classification of inhibitors of hepatic organic anion transporting polypeptides (OATPs): influence of protein expression on drug-drug interactions. *J Med Chem.* mai 2012;55(10):4740-63.
 91. Kalliokoski A, Niemi M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. *Br J Pharmacol.* oct 2009;158(3):693-705.
 92. Simonson SG, Raza A, Martin PD, Mitchell PD, Jarcho JA, Brown CDA, et al. Rosuvastatin pharmacokinetics in heart transplant recipients administered an antirejection regimen including cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther.* août 2004;76(2):167-77.
 93. Meesing A, Razonable RR. New Developments in the Management of Cytomegalovirus Infection After Transplantation. *Drugs.* juill 2018;78(11):1085-103.



94. Lafarge J-C. Haute Autorité de Santé - Evaluation de la mesure de la charge virale du cytomégalovirus par amplification génique chez les receveurs d'allogreffes [Internet]. HAS. 2015 [cité 17 avr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2027970/fr/evaluation-de-la-mesure-de-la-charge-virale-du-cytomegalovirus-par-amplification-genique-chez-les-receveurs-d-allogreffes
95. Zamora MR. Controversies in lung transplantation: management of cytomegalovirus infections. *J Heart Lung Transplant*. août 2002;21(8):841-9.
96. Valantine H. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: risk factors and management. *J Heart Lung Transplant*. mai 2004;23(5):S187-93.
97. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in Solid Organ Transplant Recipients - Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Disease Community of Practice. *Clin Transplant*. 28 févr 2019;e13512.
98. Iriart X, Bouar M, Kamar N, Berry A. Pneumocystis Pneumonia in Solid-Organ Transplant Recipients. *J Fungi*. sept 2015;1(3):293-331.
99. Vajdic CM, van Leeuwen MT. Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. *Int J Cancer*. oct 2009;125(8):1747-54.
100. Gutierrez-Dalmau A, Campistol JM. Immunosuppressive Therapy and Malignancy in Organ Transplant Recipients: A Systematic Review. *Drugs*. 2007;67(8):1167-98.
101. ISHLT: The International Society for Heart & Lung Transplantation. Adult heart transplantation statistics [Internet]. 2018 [cité 25 mars 2019]. Disponible sur: <https://ishltregistries.org/registries/slides.asp>
102. Mittal A, Colegio OR. Skin Cancers in Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. oct 2017;17(10):2509-30.
103. Sen A, Callisen H, Libricz S, Patel B. Complications of Solid Organ Transplantation. *Crit Care Clin*. janv 2019;35(1):169-86.
104. Dierickx D, Habermann TM. Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorders in Adults. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med*. févr 2018;378(6):549-62.
105. Caillard S, Dharnidharka V, Agodoa L, Bohlen E, Abbott K. Posttransplant lymphoproliferative disorders after renal transplantation in the United States in era of modern immunosuppression. *Transplantation*. nov 2005;80(9):1233-43.
106. Caillard S, Lelong C, Pessione F, Moulin B, French PTLTD Working Group. Post-transplant lymphoproliferative disorders occurring after renal transplantation in adults: report of 230 cases from the French Registry. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. nov 2006;6(11):2735-42.
107. Vanhove B. Anticorps monoclonaux en transplantation. *médecine/sciences*. déc 2009;25(12):1121-5.
108. de Sandes-Freitas TV, Felipe CR, de Franco MF, Tedesco-Silva H, Medina-Pestana JO. Basiliximab induction in patients receiving tacrolimus-based immunosuppressive regimens. *Int Urol Nephrol*. avr 2013;45(2):537-46.



109. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D. Rabbit Antithymocyte Globulin versus Basiliximab in Renal Transplantation. *N Engl J Med.* 9 nov 2006;355(19):1967-77.
110. Sollinger H, Kaplan B, Pescovitz MD, Philosophe B, Roza A, Brayman K, et al. Basiliximab versus antithymocyte globulin for prevention of acute renal allograft rejection. *Transplantation.* déc 2001;72(12):1915-9.
111. Lebranchu Y, Bridoux F, Büchler M, Meur YL, Etienne I, Toupance O, et al. Immunoprophylaxis with Basiliximab Compared with Antithymocyte Globulin in Renal Transplant Patients Receiving MMF-containing Triple Therapy. *Am J Transplant.* janv 2002;2(1):48-56.
112. Husson M-C. Prévention du rejet aigu de greffes rénales: place des anticorps monoclonaux. *Cent Natl Hosp Inf Sur Médicam.* févr 2004;XXV(1):110.
113. Hošková L, Málek I, Kopkan L, Kautzner J. Pathophysiological mechanisms of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity and arterial hypertension. *Physiol Res.* mai 2017;66(2):167-80.
114. Plosker GL, Foster RH. Tacrolimus: A Further Update of its Pharmacology and Therapeutic Use in the Management of Organ Transplantation. *Drugs.* févr 2000;59(2):323-89.
115. Pham P-TT, Pham P-MT, Pham SV, Pham P-AT, Pham P-CT. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2011;4:175-86.
116. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, Rostaing L, Jenssen T, Campistol JM, et al. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* juin 2007;7(6):1506-14.
117. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* avr 2004;4(4):583-95.
118. Johnston O, Rose CL, Webster AC, Gill JS. Sirolimus Is Associated with New-Onset Diabetes in Kidney Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol.* juill 2008;19(7):1411-8.
119. Chandok N, Watt KDS. Gastrointestinal Complications of Solid Organ and Hematopoietic Cell Transplantation. In: Wallace MB, Aqel BA, Lindor KD, Talley NJ, Devault KR, éditeurs. *Practical Gastroenterology and Hepatology Board Review Toolkit* [Internet]. Oxford, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016 [cité 26 mars 2019]. p. 419-24. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/9781119127437.ch69>
120. Behrend M. Adverse Gastrointestinal Effects of Mycophenolate Mofetil: Aetiology, Incidence and Management. *Drug Saf.* 2001;24(9):645-63.
121. Fourgeaud C, Simon L, Benoughidane B, Vignes S. Lymphœdèmes associés à la prise de sirolimus : à propos de 15 patients. *Rev Médecine Interne.* mars 2019;40(3):151-7.
122. Huber S, Bruns CJ, Schmid G, Hermann PC, Conrad C, Niess H, et al. Inhibition of the mammalian target of rapamycin impedes lymphangiogenesis. *Kidney Int.* avr 2007;71(8):771-7.



123. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires - Article 38 | Legifrance [Internet]. [cité 30 juin 2019]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2009/7/21/2009-879/jo/article_38.
124. Organisation Mondiale de la Santé. Rapport OMS-Europe, Education Thérapeutique du Patient, 1998 [Internet]. 1998 [cité 16 juill 2019]. Disponible sur: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/145296/E93849.pdf
125. L'éducation thérapeutique - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 4 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/L-education-therapeutique>
126. HAS. Haute Autorité de Santé - Éducation thérapeutique du patient (ETP) [Internet]. 2014 [cité 5 juill 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1241714/fr/education-therapeutique-du-patient-etp
127. Rioli M. Rapport Rioli : Le pharmacien d'officine dans le parcours de soins [Internet]. 2009 [cité 7 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.sante-limousin.fr/travail/editorial-rph/fichiers/RapportRioli.pdf>
128. Saint-Marcoux F, Woillard J-B, Monchaud C, Friedl J, Bocquentin F, Essig M, et al. How to handle missed or delayed doses of tacrolimus in renal transplant recipients? A pharmacokinetic investigation. *Pharmacol Res.* oct 2015;100:281-7.
129. Chan M, Patwardhan A, Ryan C, Trevillian P, Chadban S, Westgarth F, et al. Evidence-based guidelines for the nutritional management of adult kidney transplant recipients. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found.* janv 2011;21(1):47-51.
130. Adhésion thérapeutique : concepts et définitions [Internet]. CRIP. 2014 [cité 8 juill 2019]. Disponible sur: <https://lecrip.org/2014/05/21/adhesion-therapeutique-concepts-et-definition/>
131. OMS | L'observance des traitements prescrits pour les maladies chroniques pose problème dans le monde entier [Internet]. WHO. [cité 8 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr54/fr/>
132. Couzi L, Moulin B, Morin M-P, Albano L, Godin M, Barrou B, et al. Factors Predictive of Medication Nonadherence After Renal Transplantation: A French Observational Study. *Transplant J.* janv 2013;95(2):326-32.
133. Girerd X, Radauceanu A, Achard JM, Fourcade J, Tournier B, Brillet G, et al. Evaluation of patient compliance among hypertensive patients treated by specialists. *Arch Mal Coeur Vaiss.* août 2001;94(8):839-42.
134. Prihodova L, Nagyova I, Rosenberger J, Majernikova M, Roland R, Groothoff JW, et al. Adherence in patients in the first year after kidney transplantation and its impact on graft loss and mortality: a cross-sectional and prospective study. *J Adv Nurs.* déc 2014;70(12):2871-83.
135. Denhaerynck K, Dobbels F, Cleemput I, Desmyttere A, Schafer-Keller P, Schaub S, et al. Prevalence, consequences, and determinants of nonadherence in adult renal transplant patients: a literature review. *Transpl Int.* oct 2005;18(10):1121-33.
136. Gorevski E, Succop P, Sachdeva J, Cavanaugh TM, Volek P, Heaton P, et al. Is there an association between immunosuppressant therapy medication adherence and

- depression, quality of life, and personality traits in the kidney and liver transplant population? Patient Prefer Adherence. 2013;7:301-7.
137. Transplanté et vacancier [Internet]. La FNAIR. [cité 3 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.francerein.org/articles/preparation-des-vacances>
 138. Ministère de l'Europe et des Affaires étrangères. Conseils aux Voyageurs [Internet]. France Diplomatie : : Ministère de l'Europe et des Affaires étrangères. [cité 3 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.diplomatie.gouv.fr/fr/conseils-aux-voyageurs/>
 139. Signalement-sante.gouv.fr [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 8 juill 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr/>
 140. Santé publique France [Internet]. Santé publique France. 2017 [cité 8 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/>
 141. Personne transplantée [Internet]. Vaccination info service. 2018 [cité 16 juill 2019]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Vaccination-et-maladies-chroniques/Immunodepression/Personne-transplantee>
 142. Agarwal PK, Hellemons ME, Zelle DM, van Ree RM, van den Born J, van der Heide JJH, et al. Smoking is a risk factor for graft failure and mortality after renal transplantation. *Am J Nephrol*. 2011;34(1):26-31.
 143. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int*. févr 2010;77(4):299-311.
 144. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.10. Pregnancy in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2002;17 Suppl 4:50-5.
 145. Ministère des solidarités et de la santé. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 15 avr 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
 146. Ordre National des Pharmaciens. La démographie des pharmaciens - Le pharmacien [Internet]. [cité 8 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Le-metier-du-pharmacien/La-demographie-des-pharmaciens2>
 147. Gentile S, Beauger D, Speyer E, Jouve E, Dussol B, Jacquelinet C, et al. Factors associated with health-related quality of life in renal transplant recipients: results of a national survey in France. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11(1):88.
 148. Sabaté E, World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003. 198 p.
 149. Ordre National des Pharmaciens. Qu'est-ce que le DP ? - Le Dossier Pharmaceutique [Internet]. [cité 16 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP>
 150. Ordre National des Pharmaciens. DP et DMP : deux outils complémentaires - Communications - [Internet]. Ordre national des pharmaciens. 2018 [cité 1 mai 2019].



Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/DP-et-DMP-deux-outils-complementaires>



Annexes

Annexe 1. Traitement par mycophénolate : Formulaire d'accord de soins des patientes susceptibles de procréer.....	113
Annexe 2. Plaquette informative sur les bénéfices de l'activité physique après transplantation rénale – Astellas	114
Annexe 3. Questionnaire de Morisky-Girerd pour évaluation de l'observance – Ameli.fr	115
Annexe 4. Questionnaire diffusé aux officines de la région Limousin	116
Annexe 5. Classification internationale anatomique, thérapeutique et chimique de l'OMS.....	121



Annexe 1. Traitement par mycophénolate : Formulaire d'accord de soins des patientes susceptibles de procréer

TRAITEMENT PAR MYCOPHÉNOLATE FORMULAIRE D'ACCORD DE SOINS DES PATIENTES SUSCEPTIBLES DE PROCREER*

Document à remplir et à signer

Le mycophénolate entraîne des risques majeurs (fausses couches, malformations) en cas d'utilisation au cours de la grossesse. Des mesures spécifiques sont mises en place pour éviter les grossesses pendant un traitement par mycophénolate. L'objectif du présent accord de soins est ainsi de garantir que les patientes susceptibles de procréer* soient pleinement informées par leur médecin et comprennent les risques liés à la prise de mycophénolate au cours de la grossesse, les mesures permettant de réduire les risques et la nécessité d'anticiper un projet de grossesse, afin de permettre un changement de traitement.

Cet accord de soins doit être complété par le médecin spécialiste et par chaque patiente susceptible de procréer* avant le début du traitement par mycophénolate, puis tous les ans. Il doit être présenté à la pharmacie pour toute délivrance du médicament, conjointement à l'ordonnance.

CONFIRMATION PAR LE MÉDECIN

J'ai discuté des points suivants avec la patiente ou son représentant** :

- Le mycophénolate augmente le risque d'avortements spontanés (45 à 49 %) et de malformations congénitales (23 à 27 %), en cas d'exposition au cours de la grossesse.
- Toutes les mesures doivent donc être prises pour éviter qu'une femme enceinte ne soit exposée à ce traitement :
 - un test de grossesse négatif doit être fourni avant le début du traitement.
 - au moins une méthode contraceptive efficace doit être instaurée avant le début du traitement, pendant le traitement, ainsi que 6 semaines après l'arrêt du traitement.
- Une consultation en urgence est indispensable si la patiente est enceinte ou pense l'être.
- Si la patiente envisage une grossesse, elle doit en discuter de façon anticipée avec son spécialiste de la transplantation afin d'envisager un autre traitement ; dans l'attente, le traitement par mycophénolate ne doit pas être arrêté sans avis médical.

J'ai remis à la patiente un exemplaire du guide pour les patients et j'ai répondu à toutes ses questions concernant les risques et les mesures permettant de les éviter ; je lui ai expliqué les moyens contraceptifs adaptés au traitement et à son état de santé ou l'ai orientée vers un confrère ; je lui ai expliqué la conduite à tenir si elle souhaite avoir un enfant.

Nom du médecin : _____ Date : _____ Signature du médecin : _____

CONFIRMATION PAR LA PATIENTE/SON REPRÉSENTANT ** Veuillez lire attentivement ce qui suit et cocher la case pour confirmer votre accord.

Mon médecin m'a expliqué et j'ai compris les points suivants :

- Ce médicament augmente le risque de fausses couches (45 à 49 %) et de malformations sévères (23 à 27 %), si je le prends pendant une grossesse.
- Toutes les mesures doivent donc être prises pour éviter que je sois enceinte pendant le traitement :
 - un test de grossesse négatif doit être fourni avant le début du traitement.
 - au moins une méthode contraceptive efficace doit être instaurée avant le début du traitement, pendant le traitement, ainsi que 6 semaines après l'arrêt du traitement.
- Une consultation en urgence avec mon médecin est indispensable si je suis enceinte ou pense l'être pendant le traitement.
- Si j'envisage une grossesse, je dois en discuter de façon anticipée avec mon spécialiste de la transplantation afin d'envisager un autre traitement ; en attendant ce rendez-vous, je ne dois pas arrêter mon traitement sans l'avis de mon médecin.

Mon médecin m'a remis un exemplaire du guide pour les patients et a répondu à toutes mes questions concernant les risques et les mesures permettant de les éviter ; il m'a expliqué les moyens contraceptifs adaptés à mon traitement et à mon état de santé ou m'a orientée vers un confrère ; il m'a expliqué la conduite à tenir si je souhaite avoir un enfant. À l'avenir, nous pourrions continuer à dialoguer sur ce sujet important autant que de besoin.

Nom de la patiente / du représentant ** : _____ Date : _____ Signature du médecin : _____

L'ORIGINAL DE CE DOCUMENT DATÉ ET SIGNÉ DOIT ÊTRE CONSERVÉ AVEC LE DOSSIER MÉDICAL DE LA PATIENTE ET UNE COPIE REMISE À LA PATIENTE

* Une patiente susceptible de procréer est définie comme une patiente en âge de procréer à l'exclusion des patientes en ménopause précoce, les patientes ayant subi une salpingo-ovariectomie bilatérale ou une hystérectomie, les patientes présentant un génotype XY, un syndrome de Turner ou une agénésie utérine, les patientes prépubères.

** Pour les patientes mineures – les tuteurs de l'autorité parentale. Pour les patientes majeures protégées par la loi – représentant légal.

CE FORMULAIRE EST DIFFUSÉ PAR LES LABORATOIRES COMMERCIALISANT DES MÉDICAMENTS À BASE DE MYCOPHÉNOLATE, SOUS L'AUTORITÉ DE L'AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ (ANSM).

Version 2 - Juin 2018

Annexe 2. Plaquette informative sur les bénéfices de l'activité physique après transplantation rénale – Astellas

Bénéfices

- Maintien la masse et la force musculaires et prévient la prise de masse grasse
- Diminue la pression artérielle
- Calme l'anxiété
- Améliore le bilan lipidique sanguin (triglycérides, cholestérol)
- Améliore la fonction cardiaque et le diabète

Il est conseillé de pratiquer une activité cardio-respiratoire équivalente à 30 minutes de marche rapide au moins 5 jours par semaine.

Repère PNNS (Programme National Nutrition Santé)

www.mangerbouger.fr



Quelques conseils



Privilégiez les déplacements à pied



Préférez les escaliers à l'ascenseur



Déplacez-vous à vélo pour les petits trajets



Profitez de chaque occasion de la vie quotidienne pour être actif (sortir le chien, jardiner, faire des promenades, danser, nager...)



Limitez le temps passé devant la télévision ou l'ordinateur



Choisissez et pratiquez régulièrement un sport que vous aimez



Annexe 3. Questionnaire de Morisky-Girerd pour évaluation de l'observance – Ameli.fr



Questionnaire d'évaluation de l'observance

ACCOMPAGNEMENT PHARMACEUTIQUE



Pensez à conserver ce document. Il est essentiel à l'attribution de votre rémunération.

Les questions qui suivent permettent d'évaluer le degré d'observance du traitement prescrit et ainsi de mieux identifier les contraintes liées au traitement afin de pouvoir en discuter avec votre patient.

Nom du patient : Date : ... / ... / ... **oui** **non**

- | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 1 Ce matin, avez-vous oublié de prendre votre médicament ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5 Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6 Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Compter un point par réponse notée « non » :

- bonne observance : score = 6
- faible observance : score 4 ou 5
- non-observance : score <= 3

Source : Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K. Évaluation de l'observance du traitement anti-hypertenseur par un questionnaire : mise au point et utilisation dans un service spécialisé. Presse médicale. 2001 ; 30 : 1044-48.

06-2016-studio-graphique-2015195

La santé progresse **avec vous**



Annexe 4. Questionnaire diffusé aux officines de la région Limousin

Questionnaire à l'attention des pharmaciens d'officine :

Madame, Monsieur,

Dans le cadre de ma thèse d'exercice de Docteur en pharmacie à l'Université de Limoges, je réalise une enquête sur la prise en charge à l'officine des patients ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide en Limousin.

L'objectif de ce travail est de dresser un état des lieux de l'organisation et des pratiques dans la région et d'identifier les besoins afin de proposer des outils qui permettraient d'améliorer la prise en charge de ce type de patients.

Pour cela, je vous propose de répondre à ce questionnaire anonyme et dont le temps de remplissage ne devrait pas excéder dix minutes. Seules les questions avec une astérisque sont obligatoires.

Je vous remercie par avance de l'intérêt que vous porterez à cette enquête et du temps que vous consacrerez pour y participer.

1- A quelle tranche d'âge appartenez-vous ? *

18-24 ans 25-35 ans 36-45 ans 46-55 ans 56 ans et plus

2- Depuis combien de temps êtes-vous diplômé ? *

0-5 ans 6-10 ans 11 – 20 ans Plus de 20 ans

3- Dans quel département la pharmacie dans laquelle vous exercez se situe-t-elle ? *

19 Corrèze 23 Creuse 87 Haute-Vienne

4- Dans quelle zone situez-vous la pharmacie dans laquelle vous exercez ? *

Plusieurs réponses possibles

Zone rurale Zone urbaine
 Zone commerciale Près d'un hôpital suivant des patients transplantés

5- Combien de personnes composent l'équipe officinale dans laquelle vous exercez ? *

1 – 5 6 – 10 Plus de 10

6- Dont combien de pharmaciens : *

7- Combien de patients transplantés d'organe suivez-vous dans votre officine ? *

0 1 2 3 4 5 ou plus

→ Si réponse 0, passez directement à la question 11

8- Connaissez-vous l'organe qui a été transplanté aux patients suivis dans votre officine ?

Oui Non Pas pour tous

→ Si non, passez directement à la question 10

9- Si oui, quel est le nombre de patients ayant bénéficié :

- D'une greffe rénale :
- D'une greffe hépatique :
- D'une greffe cardiaque :
- D'une greffe pulmonaire :
- D'un autre type de greffe :

10- Parmi les patients transplantés que vous suivez, connaissez-vous leur rang de greffe (savez-vous s'il s'agit d'une première, deuxième -etc- greffe ?)

- Oui Non Pas pour tous

11- Etes-vous confiant(e) lorsque vous conseillez ces patients au comptoir ? *

- Très confiant Plutôt confiant Peu confiant Pas confiant

12- Quels immunosuppresseurs dispensez-vous le plus souvent ? 3 réponses maximum

- Ciclosporine Tacrolimus Sirolimus
 Everolimus Azathioprine Prednisone
 Mycophénolate Je n'en dispense pas

13- Pensez-vous que votre connaissance sur les immunosuppresseurs soit suffisante pour pouvoir conseiller correctement vos patients transplantés ? *

- Largement suffisante Suffisante Insuffisante Très insuffisante

14- Avez-vous déjà détecté des risques d'interactions médicamenteuses avec les médicaments immunosuppresseurs ? *

- Oui souvent Oui quelques fois Oui mais rarement Non jamais

→ Si non jamais, passez directement à la question 16

15- Si oui,

- Avec quels immunosuppresseurs ?

- Ciclosporine Tacrolimus Sirolimus Everolimus
 Azathioprine Prednisone Mycophénolate

- Quels étaient les médicaments interagissant avec les immunosuppresseurs ?

- Par quel(s) médecin(s) ces médicaments étaient prescrits ? Plusieurs réponses possibles

- Médecin traitant Médecin généraliste autre que le médecin traitant
 Médecin spécialiste libéral Médecin spécialiste hospitalier
 Médecin transplanteur Je ne sais pas

16- Avez-vous déjà été sollicités par des patients transplantés d'organe pour de l'automédication (y compris phytothérapie) ? *

- Oui souvent Oui quelques fois Oui mais rarement Non jamais

→ Si non, passez directement à la question 18

17- Si oui,

- Pour quel type de médicaments ?

- L'avez-vous dispensé ? Oui Non

- Si non, quelles alternatives avez-vous proposées ? (Ex : alternatives non pharmacologiques, orientation vers le médecin...)

18- Vos patients transplantés vous sollicitent-ils sur : *cochez la ou les réponses*

- Les règles hygiéno-diététiques
 Les effets indésirables
 Les modalités de prise du traitement
 Les voyages (organisation, vaccination...)
 Les crèmes solaires

19- Quel type de crème solaire proposez-vous aux patients transplantés ? *

20- Pensez-vous que vos patients soient suffisamment informés sur leurs médicaments anti-rejets ?

- Oui Non Sans opinion

21- Quelles sources d'informations utilisez-vous pour répondre aux questions de vos patients transplantés ? *cochez la ou les réponses*

- Base de données publique des médicaments Vidal Dorosz
 Sites internet (précisez votre réponse) :
 Autres :

22- Selon vous, quels sont les thèmes les plus importants à aborder avec vos patients transplantés ? * *3 réponses maximum*

- Modalités de prise
 Effets indésirables
 Automédication
 Conseils hygiéno-diététiques
 Exposition solaire
 Vaccination
 Contraception

23- Quelles informations vous seraient utiles à propos de vos patients transplantés pour les accompagner au mieux ? *

- Coordonnées du médecin référent du patient
- Antécédents médicaux
- Résultats de dosage des immunosuppresseurs
- Bilans biologiques
- Autres traitements
- Aucune de ces informations
- Autre (précisez) :

24- Avez-vous connaissance de programmes d'éducation thérapeutique pour les patients transplantés ? *

- Oui
- Non

25- Etes-vous formé à l'éducation thérapeutique (formation de 40 heures) ? *

- Oui
- Non

26- Pensez-vous que l'intervention d'un pharmacien est importante dans les programmes d'éducation thérapeutique pour les patients transplantés ? *

- Oui
- Non

Si oui, seriez-vous intéressé pour y participer ? * Oui Non

27- Pensez-vous qu'il soit important que tous les patients aient un dossier pharmaceutique ? *

- Oui
- Non
- Seulement pour certains cas particuliers (précisez votre réponse) :

28- En pratique, les patients transplantés que vous suivez ont-ils un dossier pharmaceutique ?

- Oui
- Non

29- Comment évaluez-vous le lien entre le service hospitalier en charge du suivi de vos patients transplantés et votre officine ?

- Absence de lien
- Lien minime
- Lien suffisant
- Lien étroit

30- Pour un patient nouvellement transplanté ou lorsqu'un patient transplanté est hospitalisé, souhaiteriez-vous recevoir une copie des prescriptions au moment de sa sortie afin d'anticiper les éventuelles commandes de médicaments (immunosuppresseurs en particulier) ? *

- Oui
- Non
- C'est déjà le cas



31- Vous est-il arrivé qu'un patient vienne à l'officine pour une modification de posologie de médicament qu'il lui aurait été prescrite par téléphone et pour laquelle il ne disposait pas du bon dosage chez lui ? *

Oui Non

Si oui, comment avez-vous géré la situation ?

- En appelant le médecin traitant pour obtenir une prescription avant la délivrance
- En appelant le médecin transplantateur (ou le centre de transplantation) pour obtenir une prescription avant la délivrance
- En avançant une boîte de médicament et en régularisant avec une ordonnance du médecin a posteriori
- Autre :

Merci pour vos réponses
Anaïs Bonneau



Annexe 5. Classification internationale anatomique, thérapeutique et chimique de l'OMS

Classification internationale Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC)

La classification internationale Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) est un système de classification reconnu par l'Organisation Mondiale de la Santé. Elle permet la répartition des médicaments à partir de 14 classes anatomiques. Les fiches d'aide à l'utilisation de l'ordonnance libérée sont structurées et codifiées selon ce système. Vous trouverez ci-dessous le détail des deux premiers niveaux (Anatomique et Thérapeutique) de cette classification.

A	VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME
A01	PRÉPARATIONS STOMATOLOGIQUES
A02	MÉDICAMENTS POUR LES TROUBLES DE L'ACIDITÉ
A03	MÉDICAMENTS POUR LES DÉSORDRS FONCTIONNELS GASTRO-INTESTINAUX
A04	ANTIBIOTIQUES ET ANTIFONGIQUES
A05	THÉRAPEUTIQUE HÉPATIQUE ET BILIAIRE
A06	LAXATIFS
A07	ANTI-DIARRHÉIQUES, ANTI-INFLAMMATOIRES ET ANTI-INFECTIEUX INTESTINAUX
A08	PRÉPARATIONS CONTRE L'OBESITÉ, PRODUITS DE RÉGIME EXCLUS
A09	MÉDICAMENTS DE LA DIGESTION, ENTIÈRES INCLUSES
A10	MÉDICAMENTS DU DIABÈTE
A11	VITAMINES
A12	SUPPLÉMENTS MINÉRAUX
A13	TONIQUES
A14	ANABOLISANTS À USAGE SYSTÉMIQUE
A15	STIMULANTS DE L'APPÉTIT
A16	AUTRES MÉDICAMENTS DES VOIES DIGESTIVES ET DU MÉTABOLISME
B	SANG ET ORGANES HÉMATOPOIÉTIQUES
B01	ANTITHROMBOTIQUES
B02	ANTI-HÉMORRAGIQUES
B03	PRÉPARATIONS ANTI-ANÉMIQUES
B04	SUBSTITUTS DU SANG ET SOLUTIONS DE PÉRUSION
B05	AUTRES MÉDICAMENTS UTILISÉS EN HÉMATOLOGIE
C	SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE
C01	MÉDICAMENTS EN CARDIOLOGIE
C02	ANTI-HYPERTENSEURS
C03	DIURÉTIQUES
C04	VASODILATEURS PÉRIPHÉRIQUES
C05	VASOPROTECTEURS
C07	BÉTA-BLOQUANTS
C08	INHIBITEURS CALCIQUES
C09	MÉDICAMENTS AGISSANT SUR LE SYSTÈME RENINE-ANGIOTENSINE
C10	HYPOLIPÉMIANTS
D	MÉDICAMENTS DERMATOLOGIQUES
D01	ANTI-FONGIQUES À USAGE DERMATOLOGIQUE
D02	EMOLLIENTS ET PROTÉGENTS
D03	PRÉPARATION POUR LE TRAITEMENT DES PLAIES ET ULCÈRES
D04	ANTIPRURITIQUE INCLUANT ANTIHISTAMINIQUES, ANESTHÉSIOLES, ETC.
D05	MÉDICAMENTS CONTRE LE PSORIASIS
D06	ANTIBIOTIQUES ET CHIMIOTHÉRAPIE À USAGE DERMATOLOGIQUE
D07	CORTICOÏDES, PRÉPARATIONS DERMATOLOGIQUES
D08	ANTIBIOTIQUES ET DÉINFECTANTS
D09	PANSEMENTS MÉDICAMENTEUX
D10	PRÉPARATIONS ANTI-ACHOLIQUES
D11	AUTRES PRÉPARATIONS DERMATOLOGIQUES
G	SYSTÈME GÉNITO-URINAIRE ET HORMONES SEXUELLES
G01	ANTI-INFECTIEUX ET ANTIPTÉRIQUES À USAGE GYNÉCOLOGIQUE
G02	AUTRES MÉDICAMENTS GYNÉCOLOGIQUES
G03	HORMONES SEXUELLES ET MODULATEURS DE LA FONCTION GÉNÉTALE
G04	MÉDICAMENTS UROLOGIQUES

H	HORMONES SYSTEMIQUES, HORMONES SEXUELLES EXCLUES
H01	HORMONES HYPOPHYSAIRES, HYPOTHALAMIQUES ET ANALOGUES
H02	CORTICOÏDES À USAGE SYSTÉMIQUE
H03	MÉDICAMENTS DE LA THYROÏDE
H04	HORMONES PANCRÉATIQUES
H05	MÉDICAMENTS DE L'ÉQUILIBRE CALCAÏQUE
I	ANTI-INFECTIEUX GÉNÉRAUX À USAGE SYSTÉMIQUE
I01	ANTIBIOTIQUES À USAGE SYSTÉMIQUE
I02	ANTIFONGIQUES À USAGE SYSTÉMIQUE
I04	ANTI-PROTOZOAIRES
I05	ANTIVIRAUX À USAGE SYSTÉMIQUE
I06	IMMUNISERUMS ET IMMUNOGLOBULINES
I07	VACCINS
L	ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS
L01	ANTINEOPLASIQUES
L02	THÉRAPEUTIQUE ENDOCRINE
L03	IMMUNOSTIMULANTS
L04	IMMUNOSUPPESSEURS
M	MUSCLE ET SQUELETTE
M01	ANTI-INFLAMMATOIRES ET ANTI-RHUMATIUMAUX
M02	TOPIQUES POUR DOULEUR ARTICULAIRE ET MUSCULAIRE
M03	MYORELAXANTS
M04	ANTIGOUTEUX
M05	MÉDICAMENTS POUR LE TRAITEMENT DES DÉSORDRS OSSEUX
M06	AUTRES MÉDICAMENTS DES DÉSORDRS MUSCULO-SQUELETTIQUES
N	SYSTÈME NERVEUX
N01	ANESTHÉSIOLES
N02	ANALGÉSIOLES
N03	ANTIÉPILEPTIQUES
N04	ANTIPARKINSONIENS
N05	PSYCHOLEPTIQUES
N06	PSYCHOSTIMULANTS
N07	AUTRES MÉDICAMENTS DU SYSTÈME NERVEUX
P	ANTIPARASITAIRES, INSECTICIDES
P01	ANTI-PROTOZOAIRES
P02	ANTI-HELMINTHIQUES
P03	ANTIPARASITAIRES EXTERNES, INCLUANT SCABIQUES, INSECTICIDES
R	SYSTÈME RESPIRATOIRE
R01	PRÉPARATIONS INHALES
R02	PRÉPARATIONS POUR LA GORGE
R03	MÉDICAMENTS POUR LES SYNDROMES OBSTRUCTIFS DES VOIES AÉRIENNES
R04	MÉDICAMENTS DU RHUME ET DE LA TOUX
R05	ANTIBIOTIQUES À USAGE SYSTÉMIQUE
R06	MÉDICAMENTS DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE
S	ORGANES SENSORIELS
S01	MÉDICAMENTS OPHTHALMOLOGIQUES
S02	MÉDICAMENTS OTOLOGIQUES
S03	PRÉPARATIONS OPHTHALMOLOGIQUES ET OTOLOGIQUES
V	DIVERS
V01	ALLERGÈNES
V02	TOUS AUTRES MÉDICAMENTS
V04	MÉDICAMENTS POUR DIAGNOSTIC
V05	NUTRIMENTS
V07	TOUS AUTRES PRODUITS NON THÉRAPEUTIQUES
V08	PRODUITS DE CONTRASTE
V09	PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES À USAGE DIAGNOSTIC
V10	PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES À USAGE THÉRAPEUTIQUE
V20	PANSEMENTS CHIRURGICAUX

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.



Place du pharmacien d'officine dans le parcours de soins du patient transplanté

La transplantation d'organes est une technique visant à remplacer un organe présentant une défaillance sévère et irréversible par un organe fonctionnel. Les patients transplantés reçoivent un traitement immunosuppresseur contraignant et pourvoyeur de nombreux effets indésirables impactant leur quotidien. La loi HPST a étendu le périmètre d'intervention du pharmacien auprès des patients souffrant de maladies chroniques, dans un objectif d'amélioration de la coordination des parcours de soins. Dans ce contexte, une enquête visant à dresser un état des lieux de l'organisation et des pratiques dans les officines de la région Limousin et à identifier les besoins des pharmaciens dans le domaine de la transplantation a été lancée. Un questionnaire a été adressé à l'ensemble des pharmacies de la région. Plusieurs thèmes ont été abordés : l'environnement de la pharmacie et l'équipe officinale ; le nombre de patients greffés suivis et le ressenti du pharmacien face à la prise en charge de ces patients ; la connaissance et l'expérience des immunosuppresseurs au comptoir ; l'accompagnement et le parcours de soins des patients transplantés. Grâce aux 68 questionnaires exploitables recueillis, des axes d'amélioration comme le renforcement de la formation des pharmaciens et du lien ville-hôpital ont été identifiés. Sa proximité, sa disponibilité et ses connaissances pharmaceutiques font du pharmacien d'officine un acteur essentiel du parcours de soins des patients transplantés.

Mots-clés : Transplantation, immunosuppresseurs, parcours de soins, pharmacien, enquête

Place of the pharmacist in the care pathway of the transplant patient

Organ transplantation is a technique aimed at replacing an organ with severe and irreversible failure by a functional organ. Transplant patients receive restrictive immunosuppressive treatment displaying many adverse effects, which impact their daily lives. The French law on Public Health (so-called "HPST" law) has extended the scope of pharmacist's intervention for patients suffering from chronic diseases, with the aim of improving patient care coordination. In this context, a survey was conducted to overview of the organization and practices in pharmacies of the Limousin region and to identify pharmacists' needs in the field of transplantation. A questionnaire was sent to all the pharmacy offices of the region, including the following themes: pharmacy environment and officinal team; number of transplant patients and pharmacists' feeling about the medical care of these patients; knowledge and experience of immunosuppressive drugs at the counter; transplant patients support and care. The 68 questionnaires collected, allowed identifying fields for improvement, such as reinforcing of pharmacists' education and training on transplantation and the relationship between hospital and outpatient healthcare providers such as pharmacy offices. Proximity, availability and pharmaceutical knowledge make the pharmacist a key actor in transplant patients care.

Keywords : Transplantation, immunosuppressive drugs, patient care, pharmacist, survey

