

ANNÉE 2015

N° 024

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Lucie ESTEVEZ

Présentée et soutenue publiquement le 3 juillet 2015

Implication du pharmacien d'officine dans la prise en charge
des patients transplantés du rein au CHU de Nantes

Président : Mr Alain PINEAU, professeur de toxicologie

Membres du jury : Mme Aurélie MEURETTE, médecin néphrologue, CHU de Nantes

Mr Julien MAHE, pharmacien, service de pharmacologie clinique, CHU de Nantes

Mme Magali GIRAL, professeur de néphrologie, CHU de Nantes

Mr Wilfried DENIS, pharmacien

Remerciements

Je tiens à remercier tout particulièrement Aurélie Meurette et Julien Mahé pour leur aide et leur sympathie tout au long de l'élaboration de cette thèse. Malgré les difficultés rencontrées, ils m'ont encadré et motivé avec toute la gentillesse qui les caractérise. Je remercie également Pascal Daguin qui a permis la réalisation de l'outil « clé USB patient-pharmacien » créé dans le cadre de cette thèse d'exercice.

Je remercie Mr Alain Pineau d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse en tant que Président.

Je remercie également Mme Magali Giral pour sa présence dans le jury.

Je remercie Mme Isabelle Nicolleau, présidente du Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens des Pays de la Loire, d'avoir accepté de me recevoir et d'avoir encouragé ce projet de thèse d'exercice.

Je remercie mes parents, mon frère et ma famille pour leur patience et leur aide au cours de mes années d'études et pendant l'élaboration de cette thèse.

Je pense très fort à Martin, mon soutien le plus fidèle depuis le début de la rédaction de cette thèse, et à mes amis de Saint-Nazaire, qui ont toujours su m'épauler.

J'embrasse chaleureusement mes amis de la fac, sans qui ces six années d'études n'auraient pas eu la même saveur.

J'adresse également mes remerciements à l'ensemble des professeurs de la faculté de pharmacie de Nantes pour la qualité des enseignements prodigués.

Pour finir, je tiens à remercier chaleureusement, toute l'équipe de la pharmacie Brodu-Charpentier de Saint-Nazaire, pour tout ce qu'ils m'ont appris depuis mon stage de 1^{ère} année et pour l'ambiance chaleureuse qui y règne et me permet de travailler dans la bonne humeur.

Table des matières

LISTE DES FIGURES	5
LISTE DES TABLEAUX.....	6
LISTE DES ABREVIATIONS.....	7
INTRODUCTION.....	9
1. L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE ET SES TRAITEMENTS.....	10
1.1 L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE	10
1.1.1 Définition	10
1.1.2 Epidémiologie	10
1.1.3 Etiologies de l'IRC.....	10
1.1.4 Diagnostic	11
1.1.5 Complications biologiques et cliniques	13
1.1.6 Surveillance et traitement de l'insuffisance rénale avant le stade terminal	14
1.2 LES TRAITEMENTS DE SUPPLEANCE.....	14
1.2.1 La dialyse.....	15
1.2.1.1 L'hémodialyse	15
1.2.1.2 La dialyse péritonéale	16
1.2.1.3 Avantages et inconvénients des deux méthodes	16
1.2.2 La transplantation.....	17
1.2.2.1 Historique.....	17
1.2.2.2 Epidémiologie.....	18
1.2.2.3 Impact de la transplantation rénale en termes de survie, de qualité de vie et d'économie en santé	18
1.2.2.4 La perte du greffon.....	20
1.3 LES TRAITEMENTS IMMUNOSUPPESSEURS.....	23
1.3.1 Historique	23
1.3.2 Les traitements de la phase d'induction	24
1.3.2.1 La Thymoglobuline®	24
1.3.2.2 Le Simulect®	25
1.3.3 Les traitements de la phase d'entretien	25
1.3.3.1 Les anti-métabolites	25
1.3.3.2 Les glucocorticostéroïdes	27
1.3.3.3 Les inhibiteurs de la calcineurine.....	28
1.3.3.4 Les inhibiteurs de la m-Tor	32
1.3.3.5 Le Bélatacept	34
1.3.4 Les effets indésirables des traitements	34
1.3.4.1 La néphrotoxicité	34
1.3.4.2 Les complications infectieuses	35

1.3.4.3 Le risque carcinogène.....	37
1.3.4.4 Le risque cardiovasculaire	38
1.3.4.5 Les risques spécifiques à certaines molécules (selon la classification SOC)	38
1.3.5 Interactions médicamenteuses	45
1.3.5.1 Les interactions pharmacodynamiques	45
1.3.5.2 Les interactions pharmacocinétiques.....	46
1.3.6 Impact de l'observance en transplantation rénale	54
2. LES MISSIONS DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATHOLOGIES CHRONIQUES	57
2.1 LES NOUVELLES MISSIONS DU PHARMACIEN D'OFFICINE SELON LA LOI HPST	57
2.1.1 Présentation de la loi.....	57
2.1.2 Les missions du pharmacien d'officine.....	57
2.1.2.1 Coopération interprofessionnelles.....	58
2.1.2.2 Coordination ville-hôpital.....	60
2.1.2.3 Education thérapeutique	60
2.2 REVUE DE LA LITTERATURE.....	63
3. MISE EN PLACE D'UN LIEN OFFICINE-HOPITAL A DESTINATION DES PATIENTS TRANSPLANTES RENAUX AU CHU DE NANTES	80
3.1 CONTEXTE	80
3.1.1 Programme d'ETP du service de transplantation rénale du CHU de Nantes.....	80
3.1.2 Le projet TELEGRAFT®.....	83
3.1.3 Communication avec le réseau officinal.....	83
3.2 OBJECTIF.....	85
3.3 SENSIBILISATION DES PHARMACIENS D'OFFICINES	85
3.3.1 Mise en œuvre d'une formation à destination des pharmaciens d'officine.....	85
3.3.2 Contenu de la formation	86
3.3.3 Evaluation de la formation	87
3.4 DEVELOPPEMENT D'UN OUTIL INFORMATIQUE	89
3.4.1 « Clé USB patient-pharmacien »	89
3.4.1.1 Principe de l'outil	89
3.4.1.2 Contenu de l'interface patient	90
3.4.1.3 Contenu de l'interface pharmacien	91
3.5 PERSPECTIVES.....	95
CONCLUSION.....	99

Liste des figures

Figure 1 : Principe de l'hémodialyse.....	15
Figure 2 : Principe de la dialyse péritonéale.....	16
Figure 3 : Mécanisme d'activation des lymphocytes T	21
Figure 4 : Mécanismes effecteurs du rejet de greffe	22
Figure 5 : Structure du tacrolimus.....	30
Figure 6 : Mécanisme d'action de la ciclosporine, du tacrolimus et des glucocorticoïdes	31
Figure 7 : Structures du sirolimus et de l'évérolimus	32
Figure 8 : Mécanisme d'action du sirolimus, du mycophénolate, de l'azathioprine et du basiliximab.....	33
Figure 9 : Explication du fonctionnement de la clé USB pour l'interface patient.....	89
Figure 10 : Explication du fonctionnement de la clé USB pour l'interface pharmacien....	90
Figure 11 : Vue de l'interface patient.....	91
Figure 12 : Vue de l'interface pharmacien	92
Figure 13 : Vue de l'icône Biologie.....	94
Figure 14 : Exemple de plan de prise informatisé	95

Liste des tableaux

Tableau 1 : Equation CDK-Epi	12
Tableau 2 : Classification des différents stades de la maladie rénale chronique	13
Tableau 3 : Effets secondaires des immunosuppresseurs.....	39
Tableau 4 : Pharmacocinétique des immunosuppresseurs	48
Tableau 5 : Intervention des pharmaciens d'officine dans la prise en charge des patients atteints de maladies chroniques.....	64
Tableau 6 : Intérêt de l'implication du pharmacien d'officine dans la découverte et la résolution de problèmes liés aux traitements.....	68
Tableau 7 : Intérêt de l'intervention pharmaceutique dans la prise en charge des patients transplantés.....	72
Tableau 8 : Résumé de deux articles s'intéressant à la mise en place d'un outil de formation pour les pharmaciens d'officine	74

Liste des abréviations

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
IRC : Insuffisance rénale chronique
DFG : Débit de filtration glomérulaire
IRT : Insuffisance rénale terminale
REIN : Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie
IgA : Immunoglobuline A
IRCT : Insuffisance rénale chronique terminale
MDRD: Modification of Diet in Renal Disease
CDK-EPI: Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration
IDMS: IDMS = Isotope Dilution Mass Spectrometry
CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
HLA: human leukocyte antigen
HAS : Haute Autorité de Santé
CD4 : Cluster de Différenciation 4
CD8 : Cluster de Différenciation 8
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène
TCR : T Cell Receptor
LT : Lymphocyte T
MAP kinase: Mitogen-activated protein kinase
PKC : Protéine Kinase C
NFAT: Nuclear factor of activated T-cells
AP-1: Activator Protein 1
NF- κ B: Nuclear Factor kappa B
CD28 : Cluster de Différenciation 28
CD80 : Cluster de Différenciation 80
CD86 : Cluster de différenciation 86
CD40 : Cluster de Différenciation 40
CD40L : Ligand du cluster de différenciation 40
IL-2: Interleukine 2
PI-3K : Phosphoinositide 3-kinase
m-TOR : Mammalian Target Of Rapamycin
RCP: Résumé des Caractéristiques du Produit
ADN : acide désoxyribonucléique
ARN : acide ribonucléique
6-MP : 6-Mercaptopurine
MPA : acide mycophénolique
G0: gap zero
G1: gap one
FKBP-12 : FK506 binding protein 12
TGF- β 1: transforming growth factor, beta 1
CMV: cytomegalovirus
EBV: Epstein-Barr virus
UV: Ultra-violet
SOC: System organ class
ACTH: Adreno Cortico Tropic Hormone

IM : interaction médicamenteuse

PA : principe actif

P-gp : glycoprotéine P

PREDICT: PREvalence de la bonne observance des modalités des traitements immunosuppresseurs en pratique quotidienne Chez les patients Transplantés

HPST : Hôpital, Patient, Santé, Territoire

ETP : éducation thérapeutique du patient

IP : Intervention Pharmaceutique

CAT : Conduite à tenir

SFT : Société Française de Transplantation

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CPS : Carte de Professionnel de Santé

CROP : Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens

Introduction

L'insuffisance rénale chronique se caractérise par une augmentation continue de son incidence et de sa prévalence. En France, le nombre de personnes vivant avec une maladie rénale chronique est estimé à près de 3 millions. Fin 2013, on dénombrait près de 80 000 patients souffrant d'insuffisance rénale terminale ; 44% d'entre eux avaient pu bénéficier d'une transplantation rénale. Cette technique de suppléance apporte les meilleurs résultats en termes de survie et de qualité de vie, et entraîne une réduction importante des coûts de prise en charge par rapport aux techniques d'hémodialyse. Elle ne s'apparente néanmoins pas à une guérison, et reste un traitement de l'insuffisance rénale chronique. En effet, le traitement de la greffe et les complications pouvant survenir montrent que le patient transplanté est un patient à risque qui nécessite une attention particulière des professionnels de santé.

L'implication du pharmacien est primordiale dans la prise en charge des patients malades chroniques. La revue de la littérature réalisée insiste sur son rôle essentiel. En effet, le pharmacien d'officine améliore le contrôle de la pathologie et les connaissances du patient, permet un usage adapté et raisonné des traitements et détecte les effets indésirables. Son rôle auprès du patient transplanté est renforcé par la complexité du traitement de la greffe, ses nombreux effets indésirables, le risque élevé d'interactions médicamenteuses et par la nécessité d'un bon usage du médicament pour la survie du greffon.

Le pharmacien d'officine a peu de contacts avec les autres professionnels de santé, qu'ils exercent en ville ou à l'hôpital. Or, sa disponibilité et ses connaissances en font souvent un des premiers recours du patient. La loi HPST insiste sur la coopération entre professionnels de santé et l'importance du lien ville-hôpital permettant ainsi l'amélioration de la communication et du partage d'informations, dans un objectif de prise en charge globale du patient.

L'objectif de cette thèse d'exercice est d'établir une coopération, pour la prise en charge du patient transplanté rénal, entre le service de Néphrologie du CHU de Nantes et le réseau officinal, en développant un outil informatique de communication et de partage d'informations. Cette coopération est subordonnée à la sensibilisation et à l'information des pharmaciens d'officine.

1. L'insuffisance rénale chronique et ses traitements

1.1 L'insuffisance rénale chronique

1.1.1 Définition [1]

L'insuffisance rénale chronique (IRC) résulte de la perte de fonction progressive des reins. Elle se caractérise par une diminution permanente du débit de filtration glomérulaire (DFG), en dessous des valeurs normales d'âge et de sexe. L'évolution est progressive avec une perte régulière et inexorable du nombre de néphrons fonctionnels, aboutissant à l'insuffisance rénale terminale (IRT). Le délai entre le début de la maladie et l'IRT varie beaucoup en fonction des formes d'atteintes rénales et chez les patients atteints d'une même maladie.

1.1.2 Epidémiologie [2, 3]

On constate en France une augmentation continue de l'incidence et de la prévalence de l'IRC. Le nombre de personnes vivant avec une maladie rénale chronique en France est estimé à près de 3 millions. Le nombre de personnes en traitement de suppléance (dialyse ou transplantation) augmente de 4 % environ chaque année.

Fin 2013, on dénombrait 76 187 patients insuffisants rénaux chroniques en traitement de suppléance : 56 % en dialyse, et 44 % porteurs d'un greffon rénal fonctionnel. La prévalence de l'insuffisance rénale traitée était alors de 1 163 par million d'habitants. En 2013, 10 451 personnes ont débuté un traitement de suppléance ; 10 097 ont été recensés en dialyse et 354 ont bénéficié d'une greffe préemptive.

1.1.3 Etiologies de l'IRC [1]

Les maladies conduisant à l'IRC sont très nombreuses ; le rythme de leur progression est très variable. Le programme REIN (Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie) mis en place depuis 2002, permet de les mettre en évidence et d'estimer leur impact.

Les néphropathies diabétiques sont la seule cause d'IRC en progression. Elles représentent environ 23% des causes d'IRT. Les néphropathies vasculaires et hypertensives représentent plus du quart des maladies rénales conduisant à l'IRC.

Parmi les néphropathies primitives, les plus fréquentes sont les glomérulonéphrites. Elles représentent 12 % des IRC avec la néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA (maladie de Berger), la hyalinose segmentaire et focale, la glomérulonéphrite membrano-proliférative et les glomérulonéphrites lupiques.

Parmi les maladies héréditaires, la plus fréquente est la polykystose hépatorénale qui représente à elle seule plus de 6 % des causes d'IRCT.

1.1.4 Diagnostic [1, 4]

L'évaluation du DFG associée à la recherche de protéinurie ou d'albuminurie, qui sont aussi des marqueurs d'atteinte rénale, permet de poser le diagnostic de maladie rénale. Le dosage de l'albuminurie/protéinurie est réalisé sur un recueil des urines des 24 heures ou à partir d'un échantillon d'urine.

Le niveau d'insuffisance rénale est évalué par le calcul de débit de filtration glomérulaire. Cela correspond au volume sanguin totalement épuré de la substance étudiée par minute. Il est, soit mesuré grâce à la clairance d'un marqueur exogène par les tubules rénaux, soit estimé à l'aide de différentes équations, par le dosage de la créatininémie.

- Mesure du DFG
 - Par un marqueur exogène

Des marqueurs exogènes tels que l'inuline, l'iohexol ou des radiopharmaceutiques sont utilisés. Ces substances ne sont ni métabolisées, ni sécrétées, ni réabsorbées par les tubules rénaux ; leur clairance rénale est donc égale au DFG. La réalisation de ces examens est complexe et nécessite une infrastructure spécifique ; l'utilisation de ces marqueurs est donc limitée aux situations nécessitant l'obtention d'un DFG précis.

- Par un marqueur endogène : la créatinine

La créatinine est produite par les myocytes, suite à la dégradation de la créatine. La créatinémie d'un individu dépend de sa masse musculaire et de son élimination rénale. Cette molécule constitue un très bon indicateur de la filtration glomérulaire puisqu'elle n'est ni réabsorbée, ni sécrétée ; la clairance de la créatinine est donc équivalente au DFG.

La fonction rénale peut être évaluée à partir de la créatininémie grâce à plusieurs formules. Les plus utilisées sont les équations de Cockcroft et Gault, MDRD et plus récemment l'équation CKD-EPI.

La formule de Cockcroft et Gault a été très utilisée, car elle permet l'estimation rapide et facile du DFG par l'obtention de la créatininémie. Les paramètres pris en compte sont la créatinine sérique, le poids et l'âge du patient.

$$\text{Clairance (ml/min)} = K \times \frac{[(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}]}{[\text{créatininémie } (\mu\text{mol/L})]}$$

Avec : K=1.23 pour les hommes
K=1.04 pour les femmes

En 1999, une nouvelle formule apparaît : l'équation MDRD. Cette formule nécessite le dosage de la créatinine sérique, de l'urée et de l'albumine. Le risque de biais est augmenté par le nombre élevé de ces variables ; cette formule est peu utilisée.

$$\text{DFG} = 170 \times \text{Cr}^{-0.999} \times \text{âge}^{-0.176} \times 0.762 (\text{si femme}) \times 1.180 (\text{race noire}) \times U^{-170} \times \text{Alb}^{0.318}$$

Avec : Cr : Créatininémie (mg/dL)
U : Urée sanguine
Alb : albuminémie

En 2000, une formule MDRD simplifiée (sans albuminémie) est mise au point ; les variables urémie et albuminémie ont été supprimées, facilitant son utilisation clinique. Cette formule est utilisée, car elle plus fiable que la formule de Cockcroft et Gault pour les individus de poids faible ou élevé.

En 2006, elle est encore modifiée pour aboutir à :

$$\text{DFG} = 186 \times \text{PCr}^{-1.154} \times \text{âge}^{-0.203} \times 0,742 (\text{si } \text{♀}) \times 1,212 (\text{race noire})$$

L'HAS a évalué la fiabilité des méthodes utilisées et celle des techniques de dosage de la créatinine. L'équation CKD-EPI et la méthode enzymatique standardisée IDMS* pour doser la créatinine, semblent être les procédés les plus performants. Cette nouvelle équation élaborée, par Levey, en 2009, est présentée dans le tableau 1.

Tableau 1 : Equation CDK-Epi

Race et sexe	Créatinine ($\mu\text{mol/L}$)	Equation
Noir Femme	<62	$\text{DFG} = 166 \times (\text{Cr}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{âge}}$
	>62	$\text{DFG} = 166 \times (\text{Cr}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{âge}}$
Homme	<80	$\text{DFG} = 163 \times (\text{Cr}/0.7)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{âge}}$
	>80	$\text{DFG} = 163 \times (\text{Cr}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{âge}}$
Blanc Femme	<62	$\text{DFG} = 144 \times (\text{Cr}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{âge}}$
	>62	$\text{DFG} = 144 \times (\text{Cr}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{âge}}$
Homme	<80	$\text{DFG} = 141 \times (\text{Cr}/0.7)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{âge}}$
	>80	$\text{DFG} = 141 \times (\text{Cr}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{âge}}$

En fonction du DFG obtenu, les différents stades de la maladie rénale chronique sont caractérisés (tableau 2).

Tableau 2 : Classification des différents stades de la maladie rénale chronique

Stade	DFG (mL/min/1.73m²)	Définition
1	> 90	Maladie rénale chronique avec DFG normal
2	Entre 60 et 89	Maladie rénale chronique avec DFG diminué
3A	Entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
3B	Entre 30 et 44	
4	Entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	<15	Insuffisance rénale chronique terminale

1.1.5 Complications biologiques et cliniques [1]

Les reins remplissent de nombreuses fonctions essentielles : l'excrétion des déchets, la régulation du bilan de l'eau et des électrolytes et des fonctions endocrines. L'insuffisance rénale impacte sur chacune de ces fonctions.

Les complications cliniques et biologiques s'observent si plus de la moitié des néphrons sont détruits ; les troubles se majorent avec l'avancement de la maladie rénale.

Les principales conséquences de l'IRT sont :

- une rupture de l'équilibre hydro-électrolytique qui peut engendrer une surcharge hydrique, une hypertension, une acidose, une hyperkaliémie ;
- un déficit d'excrétion des déchets azotés à l'origine d'une micro inflammation qui contribue au développement de la maladie rénale et de l'athérosclérose ;
- une altération des fonctions endocrines touchant la production de calcitriol (entraînant une hypocalcémie et une hyperphosphorémie) et d'érythropoïétine (entraînant une anémie).

De ces perturbations primaires vont découler de nombreuses anomalies :

- perturbation de la réponse immunitaire ;
- troubles endocriniens pouvant toucher la fonction thyroïdienne, la fonction gonadique, troubles de la croissance, etc.

- désordres phosphocalciques : lésions d'ostéomalacie ou d'hyperparathyroïdie secondaire pouvant engendrer douleurs osseuses ou fractures spontanées ;
- manifestations cardiovasculaires : hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, etc.
- manifestations hématologiques : anémie, troubles de l'hémostase, etc.
- perturbations digestives : anorexie, nausées, vomissements, etc.
- manifestations neuromusculaires centrales ou périphériques.

1.1.6 Surveillance et traitement de l'insuffisance rénale avant le stade terminal [1, 4]

La progression de l'insuffisance rénale vers le stade terminal peut être ralentie, par une prise en charge précoce, permettant un traitement étiologique de la néphropathie et le contrôle des facteurs de progression.

Le suivi néphrologique est mis en place dès le diagnostic de l'insuffisance rénale. La surveillance sera clinique et biologique puisque certaines perturbations ne sont cliniquement pas observables.

L'objectif est notamment :

- d'instaurer le traitement de la néphropathie ;
- de ralentir la progression de l'insuffisance rénale ;
- de supprimer les médicaments néphrotoxiques et d'adapter la posologie des médicaments à élimination rénale ;
- de prendre en charge les complications de l'IRC et les facteurs de risque cardiovasculaires ;
- d'instaurer des modifications dans le mode de vie des patients pour améliorer l'hygiène de vie et éviter ainsi toute conduite à risque ;
- de préparer le patient à un éventuel traitement de suppléance.

1.2 Les traitements de suppléance [1,5]

Certaines fonctions rénales, comme l'élimination des déchets, le maintien de l'équilibre hydro-électrolytique et l'élimination des liquides sont vitales ; la fonction rénale doit donc être suppléée dès que le patient atteint le stade terminal de l'insuffisance rénale.

Les différentes méthodes de suppléance de la fonction rénale sont abordées en amont avec le patient pour déterminer avec lui celle qui lui sera la plus adaptée, et pour le

préparer mentalement et physiquement (création d'une fistule, mise en place d'un cathéter).

Hormis les cas où le premier traitement de suppléance est la greffe (greffe préemptive), le traitement de première intention est le plus souvent l'épuration extra-rénale dont les deux techniques principales sont l'hémodialyse et la dialyse péritonéale.

1.2.1 La dialyse [1,5]

Le principe de la dialyse repose sur les échanges hydriques et ioniques entre le sang du patient et une solution de liquide de dialyse, au travers d'une membrane semi-perméable.

1.2.1.1 L'hémodialyse [1,5]

Cette méthode d'épuration nécessite la mise en place d'une circulation sanguine extracorporelle. Une fistule artériovoineuse est réalisée quelques semaines avant le début des séances d'hémodialyse pour permettre la connexion du réseau sanguin du patient au dialyseur. Elle permet d'assurer un débit sanguin suffisant pour réaliser les séances de dialyse. En cas d'impossibilité de création de fistule ou de nécessité de dialyse en urgence, on utilise un cathéter jugulaire ou fémoral.

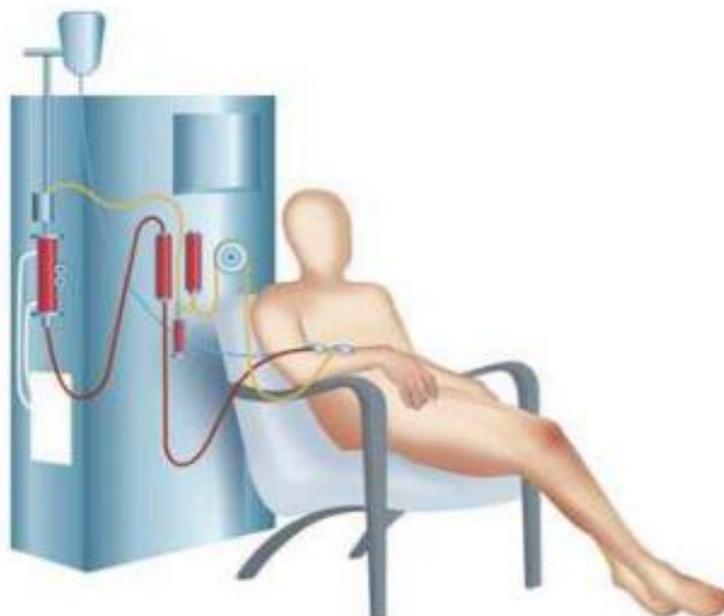


Figure 1 : Principe de l'hémodialyse [5]

Deux mécanismes de transfert de solutés sont impliqués : la diffusion et la convection. Selon l'importance des mécanismes mis en jeu, les modalités de l'hémodialyse peuvent varier et sont dépendantes de la perméabilité de la membrane d'échange. Les séances durent en moyenne quatre heures et se déroulent en général trois fois par semaine. La durée et la fréquence des séances sont adaptées à chaque patient.

1.2.1.2 La dialyse péritonéale [1,5]

Il s'agit d'une technique d'épuration intracorporelle qui utilise la cavité abdominale comme zone d'échange ; le péritoine fait lieu de membrane de dialyse. En effet, les deux feuillets du péritoine délimitent un espace qui se distend lorsque l'on y introduit le liquide de dialyse. La grande surface du péritoine et sa grande vascularisation en font une zone d'échange importante permettant l'épuration sanguine.

La dialyse péritonéale se déroule en général à domicile. Pour cela, plusieurs fois par jour, le liquide de dialyse est ajouté puis soustrait à saturation par l'intermédiaire d'un cathéter de dialyse placé par voie chirurgicale dans l'abdomen.



Figure 2 : Principe de la dialyse péritonéale [5]

1.2.1.3 Avantages et inconvénients des deux méthodes [1]

Le choix de la technique de dialyse se pose chez tous les patients avant le stade de l'IRT. Les deux techniques de suppléance présentent des avantages et des inconvénients, ainsi que des indications et des contre-indications.

Ces caractéristiques sont exposées au patient pour qu'il puisse choisir, avec son néphrologue, celle qui lui correspond le mieux. Ce choix est également guidé par la représentation qu'a le patient de la dialyse.

L'hémodialyse en centre est une option préférable pour les patients à l'état de santé précaire, pour assurer une surveillance lors des séances. Elle pose néanmoins le problème des horaires difficiles à combiner avec la vie professionnelle et personnelle, et des coûts de transports.

La dialyse péritonéale est une solution de choix pour les patients jeunes car elle permet un maintien des activités, en préservant le capital vasculaire et la fonction rénale résiduelle. Elle est également intéressante pour les patients âgés pour qui le maintien à domicile est important.

La survie ainsi que la qualité de vie associée à ces deux techniques sont comparables au vu des études. Elles posent toutes les deux, le problème d'un coût extrêmement élevé. Selon la CNAMTS, en 2007, le coût d'une année d'hémodialyse en centre était de 88 608 € ; celui d'une année de dialyse péritonéale était de 64 450 €.

1.2.2 La transplantation [1]

La transplantation est le traitement de choix de l'IRC. Une greffe rénale réussie améliore la morbidité/mortalité chez la plupart des patients atteints d'IRT et améliore la qualité de vie de ceux qui ont connu la dialyse.

1.2.2.1 Historique [6]

La transplantation rénale a été le banc d'essai de la transplantation d'organe. Elle commence au début du 20^{ème} siècle, grâce aux progrès de la chirurgie viscérale et vasculaire. Les premières greffes de rein ont été réalisées chez l'animal. En 1906, Jaboulay réalise des greffes de reins de porcs et de chèvres à de jeunes femmes souffrant d'IRT ; les rejets eurent lieu rapidement.

En 1951, René Kuss, en collaboration avec Dubost et Servelle, met au point la technique chirurgicale de transplantation, toujours utilisée aujourd'hui, qui consiste à placer le greffon dans la fosse iliaque.

En 1952, une mère donne un rein à son enfant condamné. Le greffon fonctionne, jusqu'au rejet qui survient 21 jours plus tard. A cette époque, les tentatives échouent ; l'incompatibilité biologique en est la cause. La seule possibilité de transplantation semble devoir avoir lieu entre individus identiques. En 1954, une greffe de rein entre

vrais jumeaux est un réel succès. En 1959, Hamburger réalise avec succès une greffe de rein entre jumeaux non identiques, après irradiation de la moelle du receveur. Cette transplantation montre que l'immunodépression permet la tolérance du greffon. Le nombre de greffes augmente alors ; la mortalité élevée et la gravité des complications feront rapidement oublier l'irradiation.

Dans les années 60, les connaissances en ce qui concerne la transplantation se développent. Dausset explique les bases de l'appariement HLA. Terasaki, par la découverte du cross match, exclut les receveurs incompatibles. Le maniement des corticoïdes et de l'azathioprine s'améliore. La découverte, en 1972, de la ciclosporine permet aux transplantations de se diversifier et d'augmenter la durée de vie des greffons.

La fin du 20^{ème} siècle se caractérise par des découvertes dans le domaine de l'immunologie, des techniques chirurgicales, et par la mise au point de nouveaux anti-rejets.

1.2.2.2 Epidémiologie [3]

En 2013, 3074 greffes rénales ont été réalisées en France. La part des greffes préemptives est faible ; seulement 3,7 % des malades incidents en ont bénéficiés. Ce taux varie en fonction des régions ; il fluctue entre 3.2 % pour la Franche-Comté et 19% pour les Midi-Pyrénées et la Bourgogne. Elle représente toutefois près de 12 % des greffes réalisées en 2013. Le nombre de greffes de donneurs vivants progresse et atteint pour 2013, 13 % du nombre total des greffes.

Malgré l'augmentation du nombre de greffes rénales réalisées chaque année, la pénurie de greffon empire. Fin 2013, 10 736 personnes étaient en attente d'un greffon. Les durées d'attente de greffe évoluent donc défavorablement pour les patients. En 2013, Il fallait entre 12 et 57 mois pour que 50 % des patients reçoivent un greffon.

1.2.2.3 Impact de la transplantation rénale en termes de survie, de qualité de vie et d'économie en santé [1,7]

De nombreuses études se sont intéressées à l'impact sur la vie du patient, des techniques de suppléances de la fonction rénale. Selon une instruction du ministère de la santé, datant du 27 janvier 2012, relative au programme de gestion du risque sur l'IRCT, la transplantation doit toujours être une priorité car « la greffe rénale,

quand elle est possible, constitue la modalité la plus efficiente de prise en charge et celle qui procure la meilleure qualité de vie aux patients ».

- Impact en terme de survie [1, 8, 9]

La comparaison de la survie des patients soumis aux différentes techniques de suppléance a été effectuée dans quelques études. L'apport en terme de survie est relativement le même chez les patients hémodialysés que chez les patients soumis à la dialyse péritonéale.

Selon une étude réalisée par l'Agence de la biomédecine, la transplantation est à favoriser, car elle apporte de meilleurs résultats en termes de survie que les autres méthodes de suppléance. En effet, en 2007, cette étude portant sur plus de 3 000 patients transplantés et dialysés, a mis en évidence que les patients dialysés présentaient un risque relatif de décès 2,54 fois supérieur à celui des patients transplantés.

Les recommandations de l'HAS, en ce qui concerne le traitement de l'IRT indiquent la supériorité de la transplantation en termes d'efficacité face aux techniques d'épurations extracorporelles ou intracorporelles.

- Impact sur la qualité de vie [1, 8, 10]

La qualité de vie des patients traités par transplantation, hémodialyse ou dialyse péritonéale a également été évaluée. Les études ont montré que la qualité de vie offerte par la transplantation est supérieure à celle que procure la dialyse. En effet, les contraintes dues à la dialyse sont nombreuses : privation de la liberté de mouvements, durée et fréquence des séances, malaises durant les séances, etc. L'HAS, dans ses recommandations, insiste sur l'amélioration de la qualité de vie associée à la transplantation rénale.

Une étude réalisée par Witzke et al. , s'est intéressée à l'amélioration de la qualité de vie suite à la transplantation par un questionnaire remis aux patients. 87,5 % d'entre eux ont estimé que leur qualité de vie était bonne suite à la transplantation.

- Impact économique [1, 5]

Les traitements de suppléance de l'IRT sont très onéreux ; ils ont été estimés, en 2007, à plus de 4 milliards d'euros. La modalité la plus coûteuse et la plus courante

est la dialyse en centre : 77 % du coût global lui revient, la transplantation en représente 18 %.

Comparativement à l'hémodialyse et à la dialyse péritonéale, la transplantation apporte une amélioration de la qualité de vie, de la survie et entraîne une réduction importante des coûts de prise en charge. En effet, en 2007, le coût annuel de l'hémodialyse pour un patient était de 88 608 €, alors qu'il était de 86 471 € pour un patient transplanté la première année, puis de 20 147 € les années suivantes.

Ces considérations financières ne remettent pas en cause la légitimité de la dialyse, et le droit à chacun à être traité. Elles montrent néanmoins la charge que représente ce traitement, et insistent encore sur la nécessité de d'étendre la transplantation.

1.2.2.4 La perte du greffon

- Le mécanisme du rejet [11,12]

Le mécanisme du rejet est causé par une réponse immunitaire à médiation cellulaire et/ou humorale contre les antigènes exprimés à la surface des cellules du greffon. Le processus du rejet se divise en deux étapes : la sensibilisation pendant laquelle les lymphocytes réactifs prolifèrent et une phase effective de destruction du greffon.

Au cours de la première étape, les cellules T CD4+ et CD8+ s'activent en reconnaissant les antigènes exprimés par les cellules du greffon.

Cette activation nécessite trois signaux (figure 3) :

- le premier est dû à la reconnaissance des antigènes du greffon portés par le complexe d'histocompatibilité (CMH) de la cellule présentatrice d'antigène (CPA), par le récepteur T (TCR) d'un lymphocyte T (LT) naïf. Trois voies de signalisation se mettent alors en place : les voies de la calcineurine, des MAP kinases et de la protéine kinase C (PKC). Des facteurs nucléaires de transcription tels que NFAT, AP-1 et NF-kB sont alors produits.
- le deuxième signal correspond à l'engagement de molécules de cosignal que sont l'association CD28/CD80-CD86 et l'association CD40/CD40L. Elles permettent le renforcement du premier signal, et notamment la synthèse d'interleukine 2 (IL-2) par le lymphocyte.

- Le troisième signal naît de la liaison de l'IL-2 à son récepteur. Il en résulte, par l'intermédiaire des voies de la PI-3K et des m-TOR, un signal de prolifération lymphocytaire.

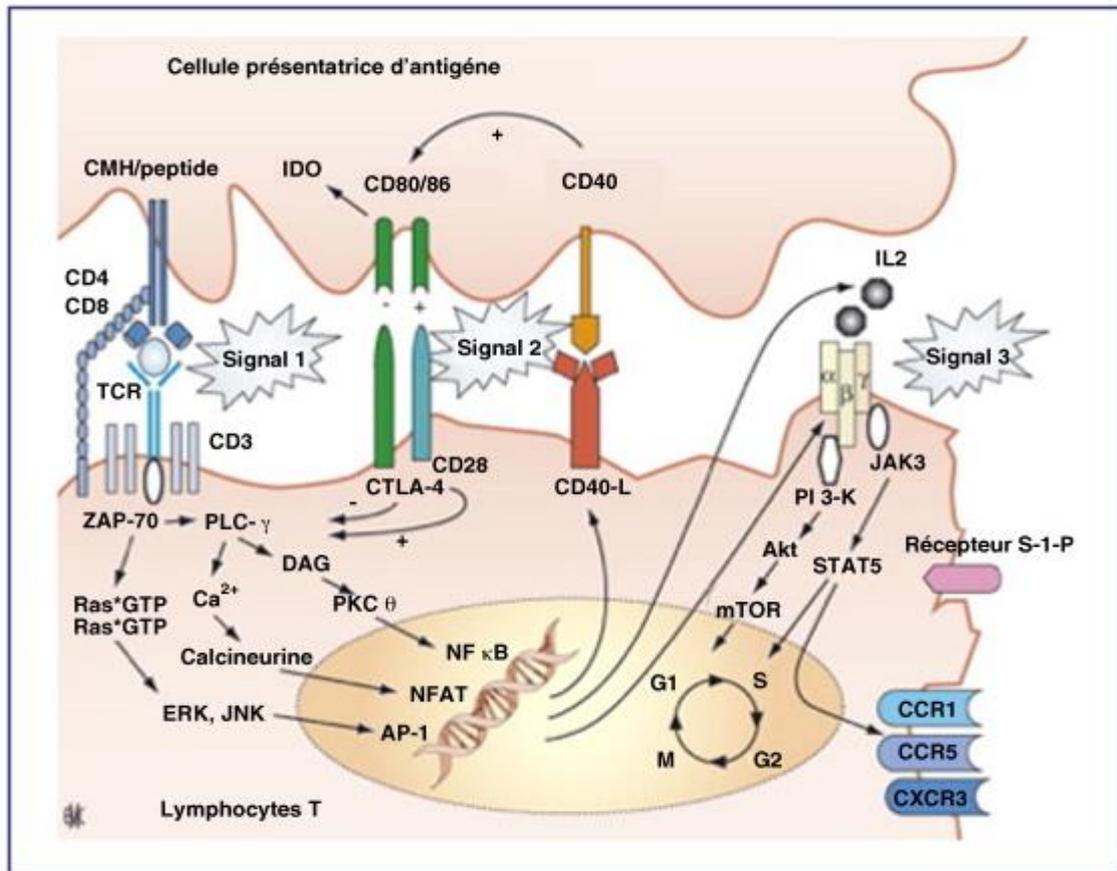


Figure 3 : Mécanisme d'activation des lymphocytes T [12]

Les lymphocytes entrent alors en division ; des gènes anti-apoptotiques sont exprimés, des cytokines et des chémokines sont produites. Des molécules d'adressage sont également émises, permettant aux LT de quitter les ganglions pour rejoindre le tissu cible.

De nombreux mécanismes effecteurs participent au rejet de greffe (figure 4). Les plus classiques sont des réactions à médiation cellulaire impliquant une hypersensibilité retardée et une cytotoxicité médiée par les Lymphocytes cytotoxiques. La lyse associée au Complément et la destruction par cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps sont plus rares. Histologiquement, le rejet est observable par l'infiltration importante de cellules T et de macrophages dans le greffon.

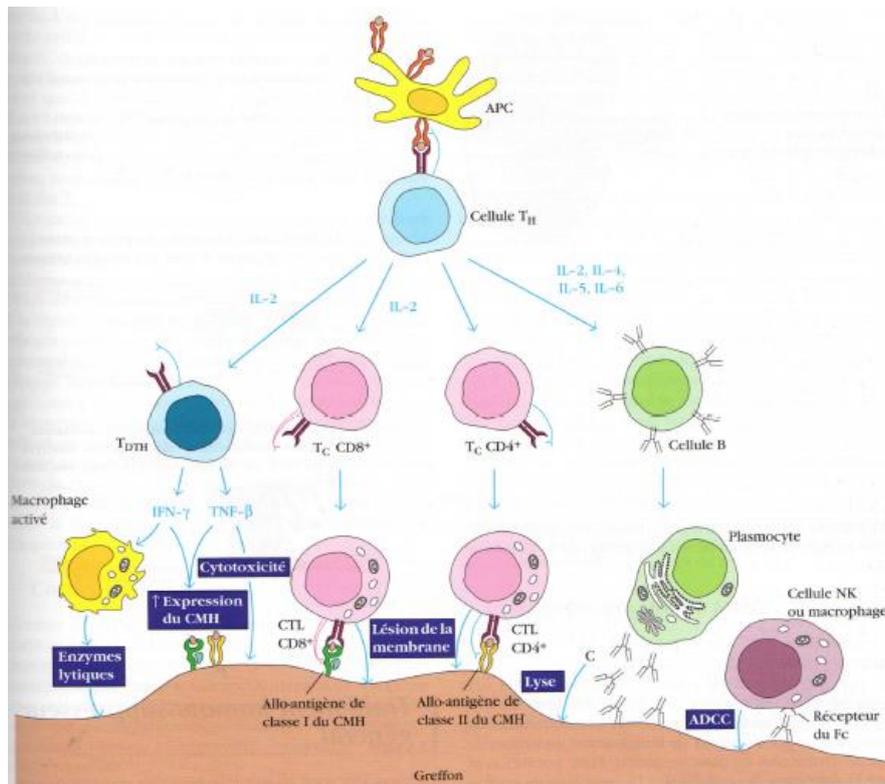


Figure 4 : Mécanismes effecteurs du rejet de greffe [11]

On distingue quatre types de rejets : le rejet hyper aigu, le rejet aigu cellulaire ou humoral, et le rejet chronique.

- Le rejet hyper aigu [13]

Le rejet hyper aigu survient très tôt après la transplantation, souvent dans les vingt-quatre premières heures. Il est dû à la présence dans le sérum du receveur d'anticorps anti-HLA lymphotoxiques produits suite aux transfusions, aux grossesses, aux transplantations précédentes et dirigés contre les antigènes HLA du donneur. Ce type de rejet est devenu exceptionnel par la pratique systématique du cross-match avant la transplantation. La transplantectomie est la seule issue en cas de rejet hyper aigu.

- Le rejet aigu cellulaire [13]

Le rejet aigu cellulaire s'observe en général dans les huit jours à trois mois suivant la greffe et représente 90% des rejets aigus. Les lymphocytes CD4+ semblent être à l'origine de ce processus. La détermination du rejet passe par la réalisation d'une biopsie du greffon.

- Le rejet aigu humoral [13]

Le rejet aigu humoral survient, en général, entre la première et la troisième semaine suivant la transplantation. Il est causé par l'apparition d'anticorps anti-HLA et non anti-HLA dirigés contre certains déterminants antigéniques du donneur. Une reprise retardée de la fonction rénale ou une insuffisance rénale aiguë précoce en sont les signes.

- Le rejet chronique [11, 13]

Le rejet chronique survient sur le long terme ; les mécanismes impliqués incluent des réponses humorales et cellulaires chez le patient transplanté. Le rejet chronique est la principale cause de perte du greffon. Il s'intègre dans une entité plus large appelée dysfonction chronique du greffon où la cause de perte de fonction rénale est multifactorielle causée à la fois par des phénomènes immunologiques (épisodes de rejets aigus ou chronique) et non immunologiques (lésion du rein préexistant à la greffe, néphrotoxicité des immunosuppresseurs, hypertension, diabète, récurrence de la pathologie initiale, etc.).

1.3 Les traitements immunosuppresseurs [1,12]

La greffe d'organe induit une réponse immunitaire chez le patient receveur, qui en l'absence de traitement, provoque le rejet du greffon. Le succès de la transplantation dépend donc des immunosuppresseurs employés pour contrer cette réaction immunitaire ; un traitement anti-rejet est donc indispensable chez tous les patients transplantés pendant toute la durée de vie du greffon.

Pour chaque patient greffé, il est capital de trouver un compromis entre l'immunosuppression nécessaire pour éviter le rejet et assurer la fonctionnalité du greffon, mais non excessive pour éviter l'apparition de complications infectieuses et tumorales.

La prise en charge de l'immunosuppression a considérablement été améliorée, grâce à la découverte de nouvelles molécules citées ci-dessous.

1.3.1 Historique [1]

Le traitement se composait autrefois d'azathioprine (Imurel®) et de fortes doses de corticoïdes. Depuis, la découverte de la ciclosporine a fortement modifié la thérapeutique. Le schéma d'entretien classique associe en général un inhibiteur de la

calcineurine, un anti-métabolite et des corticoïdes. Ces derniers sont actuellement moins utilisés à cause des effets indésirables qu'ils induisent. Ils sont interrompus de plus en plus rapidement, voire non introduits.

L'objectif des équipes de transplantation est d'être efficace sur la prévention du rejet, tout en limitant au maximum la néphrotoxicité des traitements, leur impact sur l'apparition de cancers, l'aggravation des troubles lipidiques et de l'hypertension et en diminuant les effets secondaires et les contraintes de prise, pour améliorer l'observance.

1.3.2 Les traitements de la phase d'induction [12]

En France, les traitements d'induction sont utilisés en général directement après la transplantation. Leur choix se fait en fonction de certains paramètres, dont le risque de reprise retardée de fonction du greffon et le niveau de risque immunologique. Les sérums polyclonaux sont préférés en cas de risque immunologique élevé, tandis que les anticorps monoclonaux sont privilégiés en cas de risque immunologique faible.

1.3.2.1 La Thymoglobuline®

- Indications [12, 14]

Il s'agit de globulines anti-thymocytes humains obtenues, en immunisant des lapins, avec des préparations à base de lymphocytes humains. Ce médicament est indiqué en prévention et en traitement du rejet. Il est utilisé en tant qu'agent d'induction de l'immunosuppression pendant deux à neuf jours suivant la greffe de rein.

- Pharmacodynamie [14]

La plupart des molécules impliquées dans la cascade d'activation des LT au cours du rejet de greffe sont reconnues par les immunoglobulines de lapins. Les LT sont alors éliminés de la circulation par une lyse dépendante du complément et par un mécanisme d'opsonisation mettant en jeu les cellules monocyto-phagocytaires. La déplétion lymphocytaire touchant les LT constitue le mécanisme d'action de ce médicament.

Les patients traités présentent alors une lymphopénie profonde (déplétion supérieure à 50 % par rapport à la valeur initiale) dès le premier jour du traitement ; celle-ci peut durer plus d'un an après le traitement.

1.3.2.2 *Le Simulect®*

- Indications [15, 16]

Le Simulect® (basiliximab) est indiqué en prévention du rejet aigu après une greffe rénale. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) précise qu'il doit être utilisé en association avec un traitement immunosuppresseur à base de ciclosporine et de corticoïdes. Une étude a montré que l'incidence des rejets aigus au cours des six premiers mois de la greffe est de 44 % chez les patients n'ayant pas reçu de traitement d'induction, et de 30 % chez les patients traités par Simulect®.

- Pharmacodynamie [15, 17]

Le basiliximab est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain ; la partie constante de l'anticorps présente une structure humaine tandis que les parties variables présentent une structure murine.

Cet anticorps est dirigé contre la chaîne α du récepteur à l'IL-2 situé sur la membrane des LT. Il bloque ainsi la fixation de l'IL2 à son récepteur et donc de ce fait l'émission du troisième signal de prolifération qui permet l'entrée des LT dans le cycle cellulaire. La prolifération lymphocytaire est donc impossible.

1.3.3 *Les traitements de la phase d'entretien*

1.3.3.1 *Les anti-métabolites [12, 17]*

Ces médicaments s'opposent à la multiplication lymphocytaire car ils limitent l'incorporation de bases puriques et pyrimidiques dans l'ADN et l'ARN des LT par inhibition de leur production.

Deux molécules sont utilisées en transplantation : l'azathioprine (Imurel®) et les sels de mycophénolate (Cellcept® et Myfortic®) Aujourd'hui, l'azathioprine a été supplantée en termes d'utilisation par le mycophénolate de découverte plus récente.

- Azathioprine (Imurel®)

- Indications [18]

L'azathioprine est utilisé depuis longtemps en transplantation. Cette molécule est indiquée en prévention du rejet en association avec d'autres immunosuppresseurs.

Elle est également prescrite chez les patients atteints de maladies auto-immunes sévères ou cortico-résistantes.

- Pharmacodynamie [18]

L'azathioprine, convertie en 6-Mercaptopurine (6-MP) dans le foie, agit comme anti-métabolite au niveau de la synthèse des purines. Leur production est donc inhibée : la synthèse de l'ADN et de l'ARN des lymphocytes en division est alors bloquée.

- Posologie et pharmacocinétique [18]

La posologie varie de 1 à 3 mg/kg/jour (sans dépasser 150 mg/jour) et est adaptée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance hématologique. La prise du médicament est conseillée pendant les repas, pour éviter les effets indésirables gastro-intestinaux.

La 6-MP est métabolisée en dérivé inactif : l'acide 6-thiourique. La xanthine oxydase est responsable de cette oxydation. L'azathioprine et ses métabolites sont éliminés par le rein.

- Mycophénolate mofétil (Cellcept®), Mycophénolate de sodium (Myfortic®)

- Indications [19, 20]

Le Cellcept® et le Myfortic® partagent les mêmes indications. Ils sont prescrits en association avec un inhibiteur de la calcineurine, parfois avec des corticoïdes, chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale. Le Cellcept® est également indiqué en cas de greffe cardiaque et hépatique.

- Pharmacodynamie [19, 20]

Dans l'organisme, les sels de mycophénolate sont métabolisés en acide mycophénolique (MPA) ; cette molécule inhibe l'inosine monophosphate déshydrogénase impliquée dans la synthèse des bases puriques. Leur production est donc inhibée, empêchant la multiplication lymphocytaire.

- Posologie et pharmacocinétique [19, 20]

Les sels de mycophénolate sont rapidement absorbés, et présentent une biodisponibilité importante. Le MPA est métabolisé par le foie par glucuroconjugaison ; le métabolite obtenu est excrété par voie urinaire.

Le Cellcept® et le Myfortic® sont en général prescrits à dose identique chez tous les patients : un gramme deux fois par jour pour le Cellcept® et 720 milligrammes deux fois par jour pour le Myfortic®.

1.3.3.2 Les glucocorticostéroïdes

- Indications [1, 12, 21, 22]

Les glucocorticoïdes sont utilisés dans un grand nombre de pathologies pour lesquelles leurs propriétés anti-inflammatoires et immunodépressives sont recherchées. Ils sont utilisés pour la prise en charge des réactions allergiques, des maladies rhumatologiques, des maladies auto-immunes, dans le traitement de fond de l'asthme, ou encore en prévention du rejet après une greffe d'organe.

Autrefois très prescrits et à fortes doses en transplantation, les glucocorticoïdes sont moins utilisés aujourd'hui. Ce désintérêt est lié à l'ensemble des effets indésirables qu'ils induisent et à l'efficacité des nouvelles molécules. La prednisone (Cortancyl®), la prednisolone (Solupred®) et l'hydrocortisone sont les glucocorticoïdes couramment utilisés en transplantation.

- Pharmacodynamie [11, 21, 22]

Les glucocorticoïdes interagissent avec des récepteurs cytoplasmiques spécifiques, qui sont associés à des protéines intracellulaires. Le complexe glucocorticoïde-récepteur se forme en libérant les protéines intracellulaires et est transporté dans le noyau.

Le complexe se fixe sur l'ADN au niveau des éléments récepteurs des glucocorticostéroïdes situés sur la région promotrice des gènes sensibles. Cette interaction va moduler la transcription par l'ARN polymérase.

Le complexe glucocorticoïde-récepteur forme également des complexes avec d'autres facteurs de transcription pour influencer leur fonction ; on peut notamment citer l'AP1 et le NF-kB. Parmi leurs nombreuses actions, ces facteurs jouent un rôle dans la régulation des facteurs de croissance, des cytokines pro-inflammatoires, et sont

responsables de la médiation des effets anti-croissance, anti-inflammatoires et immunodépresseurs des glucocorticoïdes.

L'action immunodépressive peut s'illustrer par quelques exemples. Le complexe glucocorticoïde-récepteur va induire la synthèse de protéines telles que la lipocortine-1 à l'action anti-inflammatoire. Il inhibe certains facteurs de transcription tel que NF-kB qui va bloquer la synthèse d'IL-2 et donc la prolifération des LT. Les glucocorticoïdes ont également une action cytotoxique sur les lymphocytes ; en effet, l'administration réduit la taille et le contenu en lymphocytes des ganglions lymphatiques et de la rate.

- Posologie et pharmacocinétique [1, 21]

L'absorption des glucocorticoïdes est rapide. Leur métabolisation est majoritairement hépatique, le cytochrome 3A4 intervenant peu. L'élimination des métabolites se fait par voie urinaire.

Les posologies initiales sont progressivement diminuées jusqu'à atteindre une dose minimale ou l'arrêt total, dans le but de limiter la survenue d'effets indésirables.

1.3.3.3 Les inhibiteurs de la calcineurine [1, 17]

La catégorie des immunosuppresseurs appelée « anti-calcineurine » ou « inhibiteurs de la calcineurine » constitue la pierre angulaire du traitement immunosuppresseur des patients greffés. Deux molécules sont disponibles : la ciclosporine et le tacrolimus. L'efficacité des deux molécules est comparable dans la prévention du rejet aigu. Le choix de la molécule est guidé par les habitudes de prescription de l'équipe de transplantation, et surtout par les effets indésirables induits par ces molécules.

- La ciclosporine (Sandimmun®, Néoral®)

- Indications [1, 17, 22, 23]

La découverte des propriétés immunosuppressives de la ciclosporine a permis un essor considérable dans le domaine de la transplantation d'organes pour prévenir le rejet. Elle est aujourd'hui encore utilisée pour la plupart des greffes d'organes, mais cependant moins fréquemment qu'auparavant, puisque concurrencée par des molécules plus récentes.

La mise au point d'une microémulsion de ciclosporine, améliorant sa biodisponibilité, a rendu l'utilisation du Néoral® quasi exclusive. Il se présente sous deux formes : en solution buvable ou en capsules.

- Pharmacodynamie [22, 23]

La ciclosporine se fixe à une protéine intracellulaire de la famille des immunophilines : la cyclophiline. Le complexe ciclosporine-cyclophiline se lie à une phosphatase cytoplasmique, la calcineurine, et l'inhibe.

La calcineurine est nécessaire à l'activation du facteur de transcription NF-AT, impliqué dans la synthèse des interleukines par les lymphocytes et en particulier celle de l'IL-2. Les voies de transduction des signaux d'activation des LT sont alors interrompues ; les lymphocytes sont bloqués en phase G0 ou G1 du cycle cellulaire.

- Posologie et pharmacocinétique [1, 17, 22, 23]

La ciclosporine doit être administrée en deux prises séparées de douze heures. Les propriétés pharmacocinétiques de la ciclosporine induisent une variabilité inter et intra personnelle, associée à un index thérapeutique faible ; la surveillance des concentrations sanguines est nécessaire. Elle doit être effectuée régulièrement pour détecter un sous-dosage qui rendrait la ciclosporine moins efficace ou un surdosage qui la rendrait toxique.

Une fois absorbée, une grande proportion du principe actif est liée aux protéines plasmatiques. La ciclosporine est un substrat et un inhibiteur de la glycoprotéine P et est fortement métabolisée par le foie via le cytochrome P450-3A4.

- Le tacrolimus (Prograf®, Advagraf®)

- Indications [1, 22, 24]

Le tacrolimus est une molécule de la famille des macrolides, extraite à partir d'une culture de *Streptomyces tsukubaensis* (figure 5).

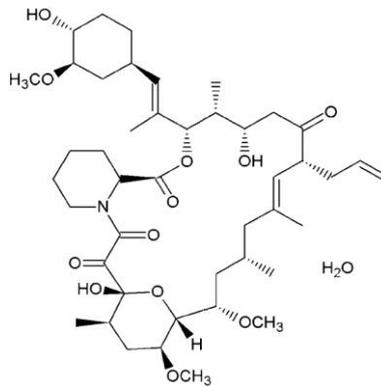


Figure 5 : Structure du tacrolimus [25]

A l'heure actuelle, le tacrolimus a supplanté la ciclosporine en termes d'utilisation. Cette molécule est indiquée en prévention du rejet chez les transplantés hépatiques, rénaux ou cardiaques, mais également en traitement du rejet résistant à d'autres immunosuppresseurs.

De nombreuses similitudes sont partagées entre la ciclosporine et le tacrolimus. En effet, le mécanisme d'action, les interactions médicamenteuses et les effets indésirables sont comparables. Le tacrolimus semble plus puissant que la ciclosporine ; les doses administrées pour obtenir l'immunosuppression sont plus faibles (de 10 à 100 fois plus faible) que celles nécessaires pour la ciclosporine.

- Pharmacodynamie [22, 24, 26]

Le mécanisme d'action du tacrolimus est semblable à celui de la ciclosporine. Le tacrolimus se fixe à l'immunophiline FK. Le complexe formé se lie alors à la calcineurine et l'inhibe. Le facteur de transcription NFAT ne peut être activé ; ce qui bloque les voies de transduction des signaux d'activation des LT.

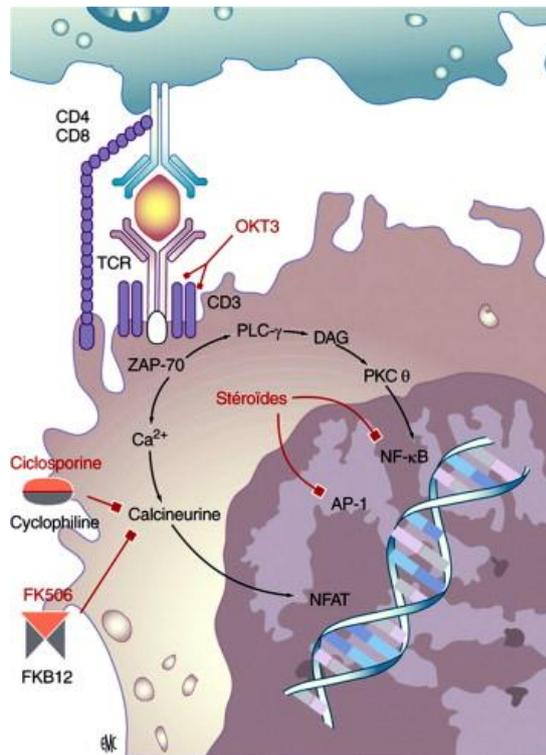


Figure 6 : Mécanisme d'action de la ciclosporine, du tacrolimus et des glucocorticoïdes [27]

- Posologie et pharmacocinétique [22, 24, 26]

La vitesse et le taux d'absorption du tacrolimus augmentent à jeun ; le médicament doit être pris une heure avant, ou deux heures après les repas. Si le patient ne respecte pas ces indications, il est important de lui rappeler de toujours prendre son médicament de la même façon ; la posologie du médicament étant déterminée par les dosages régulièrement effectués.

Le Prograf® est administré en deux prises, le matin et le soir, séparées de douze heures. Le respect de cet intervalle est essentiel pour assurer un taux sanguin stable au cours de la journée.

L'Advagraf® correspond au tacrolimus à libération prolongée ; il est administré une fois par jour le matin, à distance du repas. Le Prograf® est parfois remplacé par de l'Advagraf®, pour permettre au patient de n'avoir qu'une prise par jour et apporter un gain en matière d'observance.

Le tacrolimus est fortement lié aux protéines plasmatiques. Ce substrat de la glycoprotéine P subit une métabolisation hépatique, principalement par le cytochrome P450-3A4, avant d'être éliminé par voie biliaire.

1.3.3.4 Les inhibiteurs de la m-Tor

- Indications [17, 28, 29]

Le sirolimus et l'évérolimus sont des macrolides de structure similaire, proche de celle du tacrolimus (figure 7).

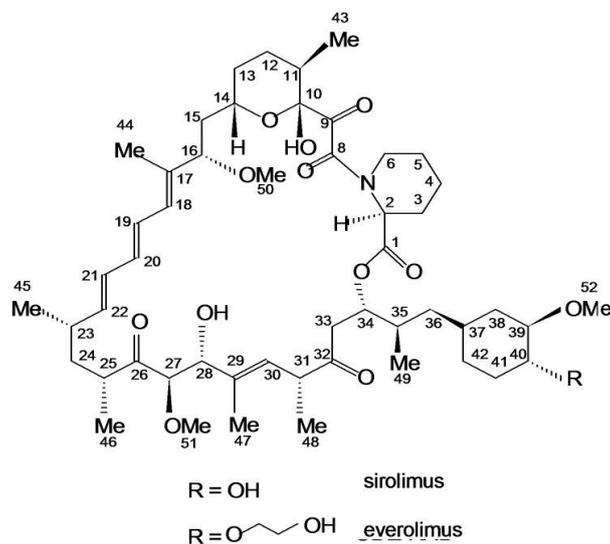


Figure 7 : Structures du sirolimus et de l'évérolimus [30]

Le sirolimus (Rapamune®) et l'évérolimus (Certican®), sont indiqués en prévention du rejet, chez les patients greffés du rein présentant un risque immunologique faible à modéré. Le Certican® est également indiqué en cas de greffe cardiaque. La ciclosporine et les corticoïdes sont en général associés pendant les deux ou trois premiers mois ; la ciclosporine est parfois arrêtée après ce délai.

Les inhibiteurs de la m-TOR ont l'avantage de ne pas induire de néphrotoxicité ou d'hypertension. Ils sont donc prescrits dans les cas où l'on cherche à éviter la prescription de tacrolimus ou ceux où l'on cherche à diminuer ou à arrêter la ciclosporine. Ils ne sont en général pas prescrits directement après la greffe, en raison du retard de cicatrisation qu'ils peuvent induire.

- Pharmacodynamie [17, 28, 29]

La protéine m-TOR est indispensable à la progression du cycle cellulaire, par son implication dans une cascade de phosphorylation de kinases qui permet le passage des lymphocytes de la phase G₀ à la phase G₁ du cycle cellulaire. Le sirolimus et

l'évérolimus interagissent avec le FKBP-12. Le complexe formé bloque la protéine m-TOR, et donc inhibe l'activation lymphocytaire.

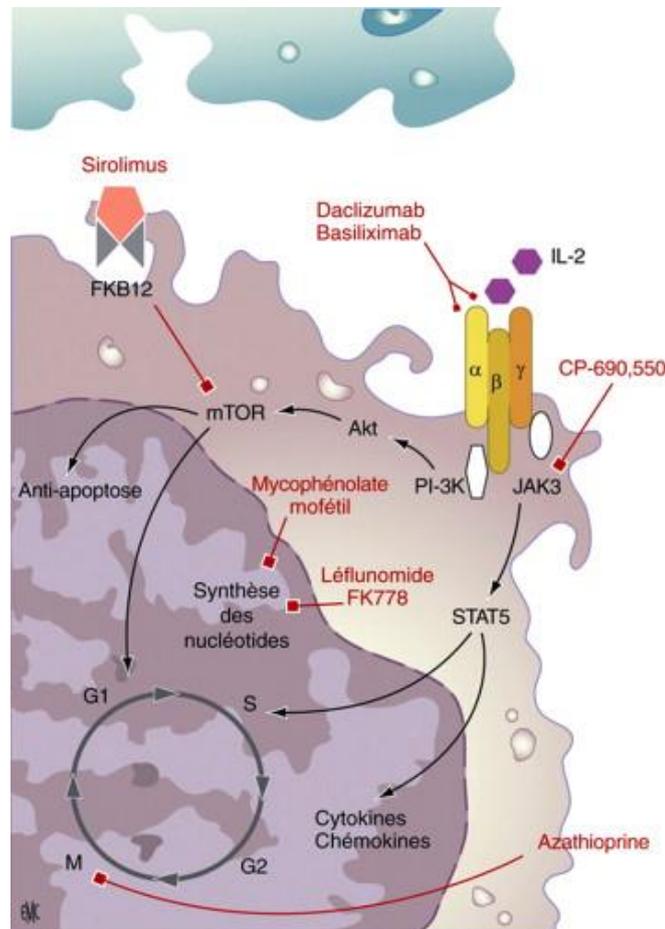


Figure 8 : Mécanisme d'action du sirolimus, du mycophénolate, de l'azathioprine et du basiliximab [27]

- Posologie et pharmacocinétique [28, 29]

Le sirolimus et l'évérolimus sont faiblement résorbés ; l'alimentation impacte en réduisant encore leur absorption. Il est donc recommandé de prendre ces anti-rejets toujours de la même façon (avec ou sans nourriture), à heure fixe.

Le sirolimus, doté d'une longue demi-vie, est à prendre une fois par jour tandis que l'évérolimus est à prendre deux fois par jour.

Comme pour la ciclosporine et le tacrolimus, le contrôle régulier des taux sanguin est indispensable pour l'adaptation posologique.

Le sirolimus et l'évérolimus sont des substrats du cytochrome 3A4 et de la glycoprotéine P ; ce qui est à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses.

Le sirolimus est également un substrat du cytochrome 3A5.

1.3.3.5 Le Bélatacept [12, 31]

Le bélatacept (Nulojix®) d'apparition récente, est une protéine de fusion, produite grâce à la technique de l'ADN recombinant sur des cellules de hamster chinois.

- **Indications**

Ce médicament est prescrit, en association aux corticoïdes et à l'acide mycophénolique, pour prévenir le rejet chez les adultes transplantés rénaux. Une induction thérapeutique par Simulect® est recommandée.

- **Pharmacodynamie**

Le bélatacept se fixe aux récepteurs CD80 et CD86 situés à la surface des cellules présentatrices de l'antigène, inhibant ainsi l'interaction avec la molécule CD28 du LT. La co-stimulation des LT est bloquée et de ce fait, leur activation. Ce médicament a montré une efficacité comparable à la ciclosporine en prévention du rejet aigu.

- **Posologie et pharmacocinétique**

La posologie de ce médicament, administré par voie veineuse, est particulière. La première administration se fait le jour de la transplantation avant l'intervention ; elle sera répétée le cinquième, le quatorzième, le vingt-huitième jour, ainsi qu'au cours de la huitième et la douzième semaine. L'administration à demi-dose se fera toutes les quatre semaines, à partir de la seizième semaine. Ce mode d'administration mensuelle par voie veineuse intéresse par l'amélioration de l'observance qu'il peut engendrer.

1.3.4 Les effets indésirables des traitements

1.3.4.1 La néphrotoxicité [1, 32, 33]

La principale limitation des inhibiteurs de la calcineurine consiste en leur néphrotoxicité. Elle est décrite en transplantation rénale, mais également dans les autres greffes d'organes. La surveillance de la fonction rénale est effectuée à chaque consultation pour vérifier le bon fonctionnement du greffon, mais également détecter une éventuelle néphrotoxicité des anti-rejets.

Les mécanismes à l'origine de cette toxicité ont été étudiés mais ne sont pas complètement élucidés.

La néphrotoxicité aiguë s'explique par une vasoconstriction de l'artériole afférente, qui induit une réduction de la filtration glomérulaire. Cet effet hémodynamique est réversible à l'arrêt ou à la réduction des doses.

La néphrotoxicité chronique peut être suspectée sur la biopsie du greffon en cas de fibrose interstitielle, atrophie tubulaire et hyalinose artériolaire. La biopsie est réalisée, selon les recommandations de l'HAS, en cas d'altération inexplicée de la fonction rénale ou d'apparition d'une protéinurie. Le mécanisme expliquant cette toxicité est moins connu. Il semble que la synthèse d'endothéline, provoquée par la ciclosporine et le tacrolimus, via la production de TGF- β 1, engendre une fibrose rénale.

Les autres traitements utilisés en greffe rénale semblent dénués de néphrotoxicité. Malgré cela, les inhibiteurs de la calcineurine sont prescrits à la grande majorité des patients. En effet, le risque de rejet est considéré supérieur à celui de la néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine. On tend d'ailleurs en transplantation rénale, à diminuer les taux résiduels des anti-calcineurine. Les inhibiteurs de la m-TOR ne présentant pas cette toxicité pourraient être de sérieux candidats à leur remplacement.

1.3.4.2 Les complications infectieuses [1]

Les traitements immunosuppresseurs ne limitent pas leur action aux antigènes portés par le greffon ; l'immunosuppression générée est donc généralisée et induit une sensibilité plus importante aux infections. Le risque infectieux dépend de l'intensité de l'immunosuppression et donc de la dose et du nombre d'immunosuppresseurs utilisés.

De nombreux germes peuvent infecter les patients transplantés en engendrant des infections communautaires ou opportunistes. Au cours du premier mois, des infections à germes usuels telles qu'une infection de paroi, une infection pulmonaire, ou une infection urinaire sont principalement observées. Les patients peuvent aussi développer des infections opportunistes (plus fréquentes au cours des premiers mois).

Certaines infections peuvent être prévenues par des traitements anti-infectieux prescrits systématiquement.

- Les infections virales [1]

L'infection à cytomégalovirus (CMV) est redoutée après la transplantation. Ce virus latent induit en cas d'immunosuppression, une fièvre élevée, une leucopénie, une thrombopénie, une cytolysé hépatique et parfois une pneumopathie ou une localisation digestive. Il peut s'agir soit d'une primo-infection (transmission par le donneur chez un patient n'ayant jamais été en contact avec le virus), soit d'une réactivation du virus chez un patient déjà immunisé. Le valganciclovir (Rovalcyte®) est systématiquement utilisé en traitement préventif chez les patients greffés à risque. Il est prescrit pour une durée de trois mois, si le donneur est CMV positif ou 6 mois, en cas de donneur positif pour le CMV alors que le receveur est négatif. La posologie recommandée est de deux comprimés de 450 milligrammes deux fois par jour, à adapter en fonction de la clairance à la créatinine.

L'infection par le virus d'Epstein Barr (EBV), en particulier chez les receveurs EBV-, peut induire un tableau de mononucléose infectieuse, et dans de rares cas, un syndrome lymphoprolifératif nécessitant une diminution de l'immunosuppression.

L'infection à BK virus s'observe chez environ 5% des patients greffés. Il se retrouve d'abord dans les urines, puis dans le sang, avant d'induire des lésions rénales qui peuvent mimer un rejet aigu. La présence du virus dans le sang doit donc inciter à baisser l'immunosuppression avant le stade de la néphropathie à BK virus.

- Les infections bactériennes [1]

Les infections bactériennes chez les patients transplantés rénaux sont la plupart du temps des infections urinaires à bactéries à gram négatif. Dans le meilleur des cas, elles se limitent à une cystite, une urétrite ou une prostatite, mais parfois elles engendrent une pyélonéphrite du greffon. Cette infection est de diagnostic difficile car le greffon est indolore puisque privé d'innervation. L'infection est suspectée en présence de fièvre élevée, d'une insuffisance rénale aiguë et de germes dans les urines. Le traitement antibactérien est déterminé en fonction de l'antibiogramme.

Les infections à mycobactéries, notamment à *Mycobacterium tuberculosis* et les infections à *Listeria monocytogenes* sont plus fréquentes chez les patients transplantés.

- Les infections mycosiques [1]

La plus sévère des infections mycosiques est causée par *Pneumocystis jiroveci*. Cette infection opportuniste, responsable de pneumopathies au cours des premiers mois de transplantation se traduit par une fièvre, une toux sèche et une hypoxémie. Pour prévenir cette infection, le Bactrim® (cotrimoxazole) est systématiquement prescrit aux patients transplantés pendant trois à douze mois. La posologie varie entre deux comprimés par jour à trois par semaine.

1.3.4.3 *Le risque carcinogène [1, 34]*

L'immunosuppression générée par le traitement favorise le développement de tumeurs. Le risque global de survenue de cancer chez le patient transplanté rénal est trois à cinq fois supérieur à celui de la population générale pour tous les cancers.

Les causes de cancer post-transplantation sont nombreuses : les modifications de l'immunosurveillance, une réactivation virale ou une augmentation des infections virales, des risques génétiques ou acquis expliquent cette augmentation du risque.

En pré-greffe, les facteurs de risque doivent être éradiqués et les cancers dépistés. En post-greffe, la réalisation de dépistages réguliers est essentielle.

Le risque de survenue des tumeurs augmente au fil du temps et en fonction du degré d'immunosuppression. Les inhibiteurs de la calcineurine, en particulier, semblent associés à cette augmentation du risque. L'âge et le sexe du receveur, l'exposition aux carcinogènes, le type de néphropathie initiale, la région géographique et la prédisposition génétique impactent également sur le risque de survenue de cancers.

Les tumeurs de la peau sont particulièrement fréquentes. Le risque d'épithéliomas cutanés est multiplié par cent chez le patient greffé. Il est donc essentiel pour le patient greffé d'éviter l'exposition solaire et aux UV (cabines de bronzage), et de se protéger du soleil que ce soit par des méthodes physiques, (vêtements longs, chapeaux, parasol...) et par l'application régulière d'une crème solaire d'indice élevé. La surveillance dermatologique est indispensable pour assurer le dépistage et le traitement précoce.

Les syndromes lymphoprolifératifs sont également plus fréquemment rencontrés chez la population transplantée, favorisés par l'infection à EBV.

1.3.4.4 Le risque cardiovasculaire [1, 17, 35, 36]

Les complications cardiovasculaires sont très fréquentes chez le patient transplanté. Leur impact ne doit pas être négligé car elles constituent une des premières causes de mortalité chez les patients greffés.

L'hypertension artérielle touche plus de la moitié d'entre eux ; de nombreuses raisons l'expliquent : l'hypersécrétion de rénine par les reins propres, le dysfonctionnement chronique du greffon, la récurrence de la néphropathie ou encore les effets indésirables des traitements anti-rejets (ciclosporine, tacrolimus, corticostéroïdes).

La fréquence élevée de l'athérosclérose a été démontrée chez le patient transplanté. L'infarctus du myocarde est l'une des causes principales de mortalité et de morbidité en post-greffe. L'hypertension artérielle, le diabète et les dyslipidémies (notamment l'hypercholestérolémie) sont des facteurs provoquant l'athérome. Ceux-ci peuvent être induits par des immunosuppresseurs tels que la ciclosporine, les corticostéroïdes et le tacrolimus. Une étude a montré qu'un an après la greffe rénale, 67 % des patients sous ciclosporine et 26 % des patients sous tacrolimus présentaient une hypercholestérolémie.

L'hypertension et l'hypercholestérolémie nécessitent la prescription d'antihypertenseurs ou d'hypocholestérolémiants chez la plupart des patients transplantés.

1.3.4.5 Les risques spécifiques à certaines molécules (selon la classification SOC) [1, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 28, 29, 37, 38, 39]

Les effets indésirables, énoncés ci-dessous pour chacun des médicaments, ont été relevés au cours des études cliniques et après leur commercialisation.

Selon le système de classification par organe, les effets indésirables sont listés par ordre de fréquence, en utilisant les catégories suivantes :

- très fréquent (rencontré chez plus de 10% des patients),
- fréquent (rencontré chez 1 à 10% des patients).

Tableau 3 : Effets secondaires des immunosuppresseurs

Classe de système d'organes	Azathioprine	Mycophénolate	Corticostéroïdes	Ciclosporine	Tacrolimus	Sirolimus	Évérolimus
Infections et Infestations	<u>Très fréquent</u> : infections virales, mycosiques, bactériennes.	<u>Très fréquent</u> : septicémie, candidose digestives, infections urinaires. <u>Fréquent</u> : infections des voies respiratoires, syndrome grippal.	Infections virales, bactériennes, mycosiques, parasitaires.	Risque accru d'infections virales, bactériennes, fongiques, ou à protozoaires. L'évolution des maladies infectieuses peut être aggravée.		<u>Très fréquent</u> : infections urinaires. <u>Fréquent</u> : infections virales, bactériennes, fongiques.	<u>Très fréquent</u> : infections virales, bactériennes, fongiques.
Tumeurs bénignes, malignes, et non précisées		<u>Fréquent</u> : carcinome cutané, tumeur cutanée bénigne	Augmentation du risque cancéreux	Risque accru de développement de tumeurs bénignes ou malignes, incluant des syndromes lymphoprolifératifs et des cancers cutanés.		<u>Fréquent</u> : cancer cutané	<u>Fréquent</u> : cancer cutané
Affections hématologiques et du système lymphatique	<u>Très fréquent</u> : leucopénie, myélosuppression. <u>Fréquent</u> : thrombopénie, anémie.	<u>Très fréquent</u> : leucopénie, thrombopénie, anémie. <u>Fréquent</u> : pancytopénie, leucocytose.			<u>Fréquent</u> : anémie, thrombopénie, leucopénie, anomalie érythrocytaire.	<u>Très fréquent</u> : anémie, thrombocytopenie	<u>Fréquent</u> : thrombocytopenie, anémie, troubles de la coagulation, pancytopenie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition		<u>Fréquent:</u> acidose, hyperkaliémie, hypokaliémie, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hyperuricémie, goutte.	<u>Très fréquent :</u> diminution de la tolérance au glucose, révélation d'un diabète latent, hypercholestérolémie. <u>Fréquent :</u> hypokaliémie, rétention hydrosodée	<u>Très fréquent:</u> diabète, hypercholestérolémie. <u>Fréquent:</u> hyperuricémie, goutte.	<u>Très fréquent:</u> diabète sucré, hyperglycémie. <u>Fréquent:</u> anorexie, acidose métabolique, surcharge hydrique, hypercholestérolémie, hypertriglycémie.	<u>Très fréquent :</u> hypokaliémie, hypercholestérolémie, hyperglycémie hypertriglycémie. <u>Fréquent :</u> diabète.	<u>Très fréquent :</u> hyperlipidémie, diabète sucré.
Troubles endocriniens			<u>Fréquent:</u> syndrome de Cushing iatrogène, inertie de la sécrétion d'ACTH, atrophie corticosurrénale.				
Affections psychiatriques		<u>Fréquent:</u> agitation, confusion, anxiété, insomnie.	<u>Fréquent:</u> euphorie, insomnie, excitation.		<u>Très fréquent :</u> insomnie. <u>Fréquent:</u> confusion et désorientation, dépression, anxiété, troubles de l'humeur, cauchemars.		

Affections du système nerveux		<u>Fréquent</u> : convulsions, tremblements, somnolence, vertiges, céphalées, paresthésies, dysgueusie.		<u>Fréquent</u> : tremblement des extrémités, paresthésies.	<u>Très fréquent</u> : céphalées, tremblements. <u>Fréquent</u> : convulsion, troubles de la conscience, neuropathies périphériques, vertiges.	<u>Très fréquent</u> : céphalées.	<u>Très fréquent</u> : dysgueusie. <u>Fréquent</u> : céphalées, convulsion.
Affections cardiaques		<u>Fréquent</u> : tachycardie.	<u>Fréquent</u> : insuffisance cardiaque congestive.		<u>Fréquent</u> : tachycardie, coronaropathies ischémiques.	<u>Fréquent</u> : tachycardie.	
Affections vasculaires		<u>Fréquent</u> : hypotension, hypertension.	<u>Fréquent</u> : hypertension.	<u>Très fréquent</u> : hypertension	<u>Très fréquent</u> : hypertension.	<u>Très fréquent</u> : hypertension. <u>Fréquent</u> : thrombose veineuse profonde.	<u>Très fréquent</u> : hypertension. <u>Fréquent</u> : accident thromboembolique veineux.
Affections respiratoires, thoraciques, médiastinales		<u>Fréquent</u> : épanchement pleural, dyspnée, toux.			<u>Fréquent</u> : affections du parenchyme pulmonaire, dyspnée, toux, épanchement pleural.	<u>Fréquent</u> : pneumopathies inflammatoires, épanchement pleural, épistaxis.	

Affections gastro-intestinales	<u>Fréquent :</u> nausées.	<u>Très fréquent :</u> douleurs abdominales, vomissements, diarrhées, nausées. <u>Fréquent :</u> hémorragies digestives, péritonite, colite, ulcère gastrique, gastrite, œsophagite, constipation, dyspepsie, flatulences.	<u>Fréquent:</u> ulcères gastroduodénaux, ulcération du grêle, perforation et hémorragie digestive.	<u>Fréquent:</u> nausées, vomissements, diarrhées, anorexie.	<u>Très fréquent :</u> diarrhées, nausées. <u>Fréquent :</u> vomissements, hémorragies gastro-intestinales, ulcération des voies digestives, météorisme et ballonnement.	<u>Très fréquent :</u> douleur abdominale, diarrhées, constipation, nausées. <u>Fréquent :</u> stomatite, ascite.	<u>Très fréquent :</u> douleur abdominale. <u>Fréquent :</u> diarrhées, nausées, vomissements, stomatite, aphtes buccaux.
Affections hépatobiliaires		<u>Fréquent :</u> hépatite, ictère, hyperbilirubémie.			<u>Fréquent :</u> troubles des canaux biliaires, lésions hépatocellulaires, hépatite, cholestase, ictère.	<u>Fréquent :</u> perturbations biologiques de la fonction hépatique.	
Affections de la peau et du tissu sous cutanés		<u>Fréquent :</u> hypertrophie cutanée, rash, acné, alopécie.	<u>Fréquent:</u> atrophie cutanée, retard de cicatrisation, ecchymoses, acné.	<u>Fréquent:</u> hypertrichose, hyperplasie gingivale.	<u>Fréquent :</u> rash, prurit, alopécie, acné, hypersudation.	<u>Très fréquent :</u> acné.	<u>Fréquent :</u> acné, cicatrisation post-opératoire anormale.

Affections touchant les organes des sens			<u>Fréquent:</u> glaucome, cataracte.		<u>Fréquent:</u> troubles oculaires, vision trouble, photophobie, acouphènes.		
Affections musculo-squelettiques et systémiques		<u>Fréquent :</u> arthralgies.	<u>Fréquent:</u> retard de croissance chez l'enfant, ostéoporose, fracture pathologique, atrophie musculaire.		<u>Fréquent :</u> arthralgies, dorsalgies, crampes musculaires, douleurs dans les membres.	<u>Très fréquent :</u> arthralgie. <u>Fréquent :</u> ostéonécrose.	
Affections du rein et des voies urinaires		<u>Fréquent :</u> altération de la fonction rénale, nécrose tubulaire rénale, hématurie		<u>Fréquent:</u> insuffisance rénale aiguë, néphrotoxicité chronique, signes de rétention hydrosodée.	<u>Très fréquent :</u> anomalies de la fonction rénale. <u>Fréquent :</u> insuffisance rénale aiguë, néphropathie toxique, nécrose tubulaire rénale, troubles urinaires.	<u>Fréquent :</u> protéinurie.	<u>Fréquent :</u> protéinurie.

Affections des organes de la reproduction et du sein						<u>Fréquent</u> : kystes ovariens, troubles menstruels.	<u>Fréquent</u> : dysfonction érectile.
Affections du système immunitaire	<u>Fréquent</u> : réaction d'hypersensibilité.						
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		<u>Fréquent</u> : œdème, fièvre, frissons, douleur, malaise, asthénie.	<u>Fréquent</u> : prise de poids, gonflement du visage.		<u>Très fréquent</u> : fièvre, asthénie, œdème, prise de poids. <u>Fréquent</u> : perte de poids, état pseudo grippal.	<u>Très fréquent</u> : œdèmes périphériques, fièvre, douleurs. <u>Fréquent</u> : cicatrisation altérée.	<u>Très fréquent</u> : œdèmes périphériques. <u>Fréquent</u> : douleurs, irritabilité, retard de cicatrisation.

1.3.5 Interactions médicamenteuses [1, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 28, 29, 37, 38, 39]

Les patients greffés sont polymédiqués et de ce fait particulièrement à risque. En effet, le risque d'interactions médicamenteuses augmente de façon importante avec le nombre de médicaments prescrits. Ce risque est encore majoré par le fait que les immunosuppresseurs sont des médicaments à index thérapeutique faible, aux propriétés pharmacocinétiques parfois difficilement contrôlables.

Les interactions médicamenteuses (IM) relèvent de deux mécanismes. On peut distinguer les interactions pharmacodynamiques et les interactions pharmacocinétiques.

1.3.5.1 Les interactions pharmacodynamiques [37, 38, 40]

Ce type d'IM concerne des médicaments aux propriétés pharmacodynamiques ou avec des effets indésirables communs, complémentaires ou antagonistes vis-à-vis d'un même système physiologique. Ces interactions sont donc plus ou moins communes aux principes actifs (PA) d'un même groupe thérapeutique. Les interactions pharmacodynamiques sont en général prévisibles en fonction du mécanisme d'action des médicaments. Les principales interactions pharmacodynamiques attendues avec les immunosuppresseurs sont citées ci-dessous.

- Interactions pharmacodynamiques avec l'azathioprine
 - Médicaments augmentant le risque hématotoxique
- Interactions pharmacodynamiques avec le mycophénolate
 - Médicaments augmentant le risque hématotoxique
- Interactions pharmacodynamiques avec les corticostéroïdes
 - Médicaments augmentant le risque diabétogène
 - Médicaments augmentant le risque d'hypertension
 - Médicaments augmentant le risque d'hyperlipidémie
- Interactions pharmacodynamiques avec la ciclosporine
 - Médicaments augmentant le risque néphrotoxique
 - Médicaments augmentant le risque diabétogène
 - Médicaments augmentant le risque d'hypertension

- Médicaments augmentant le risque d'hyperlipidémie
- Médicaments augmentant le risque d'hyperkaliémie
- Médicaments augmentant le risque d'hyperuricémie
- Médicaments augmentant le risque de rhabdomyolyse
- Médicaments augmentant le risque de neuropathie périphérique
- Interaction pharmacodynamiques avec le tacrolimus
 - Médicaments augmentant le risque néphrotoxique
 - Médicaments augmentant le risque diabétogène
 - Médicaments augmentant le risque d'hypertension
 - Médicaments augmentant le risque d'hyperlipidémie
 - Médicaments augmentant le risque d'hyperkaliémie
 - Médicaments augmentant le risque d'hyperuricémie
 - Médicaments augmentant le risque de rhabdomyolyse
 - Médicaments augmentant le risque de neuropathie périphérique
- Interactions pharmacodynamiques avec les inhibiteurs de la m-Tor
 - Médicaments augmentant le risque diabétogène
 - Médicaments augmentant le risque d'hypertension
 - Médicaments augmentant le risque hématotoxique
 - Médicaments augmentant le risque d'hyperlipidémie

1.3.5.2 Les interactions pharmacocinétiques [1, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 28, 29, 37, 38, 39, 40]

Le devenir d'un médicament dans l'organisme dépend de son absorption, de sa distribution, de sa métabolisation et de son élimination. Ces caractéristiques sont déterminées par la structure physicochimique des PA, mais elles varient également selon l'équipement enzymatique, l'âge et l'état pathologique de l'individu. Les interactions pharmacocinétiques sont susceptibles de survenir à chaque étape du devenir du médicament dans l'organisme.

L'absorption d'un PA peut être perturbée par une modification de la biodisponibilité d'un médicament, par une modification de la vitesse d'absorption ou par une modification de la quantité de principe actif absorbée.

La distribution du PA peut varier par compétition entre les molécules pour la liaison aux protéines plasmatiques.

Le métabolisme d'un PA est perturbé par la prise concomitante de médicaments transformés par les mêmes systèmes enzymatiques, par des inducteurs ou des inhibiteurs enzymatiques.

Le transport cellulaire peut être perturbé par l'administration concomitante de médicaments, notamment par le biais de la glycoprotéine P.

Des interactions peuvent également être observées au niveau de l'élimination rénale des médicaments, lors de deux étapes : la filtration glomérulaire et l'excrétion tubulaire.

Le tableau 4 ci-dessous résume les caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments anti-rejets, et cite (en gras) les médicaments avec lesquels une interaction médicamenteuse pharmacocinétique est possible.

Tableau 4 : Pharmacocinétique des immunosuppresseurs

	Azathioprine	Mycophénolate	Corticostéroïdes	Ciclosporine	Tacrolimus	Sirolimus	Évérolimus
Absorption	<p>Résorption rapide et complète.</p> <p>La prise est conseillée au cours des repas pour éviter les effets indésirables digestifs.</p>	<p>Résorption rapide et importante.</p> <p>Baisse de l'absorption avec le fer et le sélévamer.</p>	<p>Résorption rapide.</p> <p>La prise est conseillée au cours des repas pour éviter les effets indésirables digestifs.</p>	<p>Biodisponibilité moyenne (30%) mais variable.</p> <p>La prise à jeun est conseillée.</p> <p>Diminution de l'absorption par le lanréotide, le octréotide, le orlistat.</p> <p>La vitamine E, les acides biliaires, et l'acide ursodésoxycholique entraînent des variations de résorption.</p>	<p>Biodisponibilité moyenne (20-25%).</p> <p>La prise à jeun est conseillée.</p>	<p>Biodisponibilité très variable.</p> <p>Pour assurer une régularité dans la résorption, le sirolimus doit être pris soit toujours pendant les repas, soit toujours hors des repas.</p>	<p>Biodisponibilité très variable.</p> <p>Pour assurer une régularité dans la résorption, l'évérolimus doit être pris toujours pendant les repas, ou toujours hors des repas.</p>
Distribution		<p>Forte fixation aux protéines plasmatiques.</p> <p>Baisse de la concentration</p>		<p>Diminution de la concentration plasmatique de ciclosporine par la clindamycine, le</p>	<p>Diminution de la concentration par le casprofungine, le phénytoïne et le sélévamer.</p>		

		sanguine avec la rifampicine , la norfloxacine , et le métronidazole .		triméthoprime , la terbinafine , la ticlopidine et le sélévamer . Augmentation de la concentration plasmatique de la ciclosporine par la doxycycline , la pristinamycine , le carvedilol , la lercanidipine , la clonidine , l'ézétimibe , le stiripentol , l'allopurinol , les fibrates , etc.	Augmentation de la concentration plasmatique par la félodipine , la nicardipine , la nifédipine , le lansoprazole , l'oméprazole , le pantoprazole , le chloramphénicol .		
Transport cellulaire				Substrat et faible inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp) ↳ Interactions avec les médicaments inducteurs et inhibiteurs de la P-gp	Substrat de la P-gp ↳ Interactions avec les médicaments inducteurs et inhibiteurs de la P-gp	Substrat de la P-gp ↳ Interactions avec les médicaments inducteurs et inhibiteurs de la P-gp	Substrat de la P-gp ↳ Interactions avec les médicaments inducteurs et inhibiteurs de la P-gp

<p>Métabolisation</p>	<p>Par la xanthine oxydase</p> <p>Enzyme inhibée par l'allopurinol et le febuxostat</p>	<p>Par glucuroconjugaison</p>	<p>Hépatique (petite intervention de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450)</p> <p>↳ interactions avec les inducteurs et inhibiteurs du cytochrome 3A4</p>	<p>Hépatique notamment par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450</p> <p>↳ interactions avec les inducteurs et inhibiteurs du cytochrome 3A4</p>	<p>Hépatique notamment par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450</p> <p>↳ interactions avec les inducteurs et inhibiteurs du cytochrome 3A4</p>	<p>Hépatique notamment par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450</p> <p>↳ interactions avec les inducteurs et inhibiteurs du cytochrome 3A4</p>	<p>Hépatique notamment par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450</p> <p>↳ interactions avec les inducteurs et inhibiteurs du cytochrome 3A4</p>
<p>Elimination</p>	<p>Urinaire sous forme active</p>	<p>Urinaire par des transporteurs</p> <p>↳ Compétition pour l'élimination avec le probénécide, les diurétiques de l'anse, le méthotrexate, certains antibiotiques, la sitagliptine,...</p>	<p>Urinaire</p>	<p>Biliaire</p>	<p>Biliaire</p>	<p>Biliaire</p>	<p>Biliaire</p>

Autres				La ciclosporine augmente les concentrations plasmatiques des statines ↳ Augmentation du risque de rhabdomyolyse			
---------------	--	--	--	---	--	--	--

➤ Cas des inducteurs enzymatiques

Les inducteurs enzymatiques augmentent le métabolisme de la ciclosporine, du tacrolimus, du sirolimus et de l'évérolimus ; de ce fait, ils diminuent leurs effets. Le principal risque consiste en une inefficacité des immunosuppresseurs, du fait d'une concentration sanguine insuffisante, exposant ainsi au risque de rejet de greffe.

Une association avec un inducteur enzymatique est envisageable si les conséquences de l'interaction sont prévisibles et maîtrisables ; la surveillance clinique doit être régulière, ainsi que le dosage de la concentration plasmatique de l'anti-rejet, permettant l'adaptation des doses. La posologie de l'immunosuppresseur sera donc augmentée, deux à trois semaines après l'introduction de l'inducteur enzymatique, et diminuée deux à trois semaines après son arrêt.

Les molécules inductrices enzymatiques sont principalement :

- des antiépileptiques : la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital, la primidone, le rufinamide ;
- des antibactériens : la rifabutine, la rifampicine ;
- des antirétroviraux : l'éfavirenz, l'étravirine, le lopinavir, le nelfinavir, la névirapine, le ritonavir ;
- un vasodilatateur : le bosentan ;
- etc.

Le millepertuis est une plante qui présente des propriétés antidépressives et une activité inductrice enzymatique ; il est donc proscrit chez le patient transplanté.

➤ Cas des inhibiteurs enzymatiques

Les inhibiteurs de la calcineurine et les inhibiteurs de la m-Tor sont métabolisés, par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. De nombreuses molécules inhibent l'action de cette enzyme provoquant ainsi une augmentation de la concentration plasmatique des médicaments substrats par diminution du métabolisme. Ce type d'interaction médicamenteuse expose à une augmentation de la toxicité des anti-rejets. L'introduction d'un inhibiteur enzymatique est possible chez le patient greffé. Il est dans ce cas nécessaire de surveiller l'apparition d'éventuels signes de surdosage et d'effectuer régulièrement des dosages de la concentration plasmatique des immunosuppresseurs et ainsi permettre l'adaptation des posologies.

Les molécules inhibitrices de l'isoenzyme 3A4 sont principalement :

- l'amiodarone, le diltiazem, le vérapamil, la nifédipine ;

- les antibiotiques de la famille des macrolides (sauf la spiramycine) ;
- certains antifongiques azolés : le kétoconazole, le fluconazole, l'itraconazole, le miconazole, le posaconazole ;
- un antiparasitaire : le triclabendazole ;
- un antihistaminique H2 : la cimétidine ;
- un antiandrogène non stéroïdien : le bicalutamide ;
- un antiémétique : l'aprépitant et son précurseur : le fosaprépitant ;
- un antiagrégant plaquettaire : le ticagrélor ;
- etc.

Le pamplemousse est à proscrire. En effet, cet agrume contient la naringénine ; cet hétéroside de flavonoïde est un puissant inhibiteur du cytochrome 3A4.

➤ Cas de la glycoprotéine P

La glycoprotéine P diminue l'absorption intestinale des médicaments substrats et augmente leur élimination hépatique et rénale. Parmi ces substrats, on trouve notamment la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus et l'évérolimus. La co-prescription de médicaments inducteurs ou inhibiteurs de la glycoprotéine P engendre un risque de sous ou de surdosage.

Les médicaments inhibiteurs de la glycoprotéine P induisent une augmentation de la résorption du substrat ainsi qu'une diminution de l'élimination rénale et hépatique. Les inhibiteurs de la calcineurine et les inhibiteurs de la m-Tor, à marge thérapeutique faible, peuvent alors voir leur concentration plasmatique augmentée. L'utilisation de médicaments inhibiteurs de la glycoprotéine P se fera donc de façon prudente chez le patient greffé. Parmi ces molécules, on trouve :

- le diltiazem, le vérapamil, la nifédipine ;
- des anti arythmiques : l'amiodarone, l'hydroquinidine, la quinidine ;
- une statine : l'atorvastatine ;
- deux antiagrégants plaquettaires : le ticagrélor, le dipyridamole ;
- des macrolides : la clarithromycine, l'érythromycine ;
- des antifongiques azolés : l'itraconazole, le kétoconazole ;
- etc.

Parmi les molécules inductrices de la glycoprotéine P qui exposent, à l'inverse, au risque de sous-dosage, on retrouve :

- des antituberculeux : la rifampicine, la rifabutine ;
- la carbamazépine ;
- des antirétroviraux : le ritonavir, le tipranavir ;
- etc.

Le millepertuis présente des propriétés inductrices de la glycoprotéine P.

1.3.6 Impact de l'observance en transplantation rénale [41]

La non observance du traitement médicamenteux est un problème important dans la prise en charge des maladies chroniques par les complications qu'elle engendre et les coûts qu'elle génère. La lutte contre le défaut d'observance est donc un objectif majeur pour les équipes soignantes.

En transplantation, le bon usage des anti-rejets est capital pour la survie du greffon. Les conséquences d'une mauvaise observance sont variables ; elles peuvent engendrer un rejet aigu ou chronique, une diminution de la fonction rénale pouvant entraîner un retour en dialyse, voire parfois la mort du patient. De nombreux autres facteurs impactent sur l'importance des complications : le degré de la non observance, sa durée, l'efficacité des traitements utilisés, la gravité et l'évolutivité de la maladie. La part de responsabilité de la non observance est donc difficile à estimer. Il est donc essentiel que les patients transplantés soient conscients de l'importance de l'observance médicamenteuse.

▪ Définition [41]

L'observance thérapeutique se définit comme le degré de concordance entre le comportement d'un patient vis-à-vis de son traitement et les recommandations du corps médical. Le concept d'observance est multidimensionnel. En effet, il prend en compte la prise de médicaments, le suivi du régime, la fréquentation des consultations ou encore la réalisation des examens cliniques et biologiques. Un paramètre temporel est inclus dans le concept d'observance par la régularité de prise des médicaments et l'évolution du comportement du patient au fil du temps.

▪ Méthodes de détermination de l'observance [41]

L'observance s'évalue grâce à des méthodes directes ou indirectes.

Parmi les méthodes directes, on retrouve la mesure de la concentration sanguine de l'immunosuppresseur (qui est effectuée lors de chaque consultation à l'hôpital pour l'adaptation posologique), l'utilisation de marqueurs incorporés dans les comprimés ou l'observation directe de la prise médicamenteuse.

Les méthodes indirectes permettent d'évaluer le comportement du patient. Il peut s'agir d'autoévaluation (questionnaire, entrevue) ou d'hétéroévaluation (jugement d'un membre de l'équipe soignante). Ces méthodes comprennent également le compte des prises médicamenteuses, le contrôle de la délivrance à la bonne date par le pharmacien ou des méthodes sophistiquées telle que la mise en place d'un monitoring électronique sur les boîtes de médicaments.

- Prévalence et impact d'une mauvaise observance en transplantation rénale [41, 42, 43, 44]

L'importance de l'observance en transplantation est indiscutable pourtant la non observance est fréquente. Les résultats obtenus par les nombreuses études réalisées à ce sujet sont très variables.

Une revue de la littérature réalisée en 2000 évalue, grâce à l'étude de plusieurs publications, la non observance des patients greffés du cœur, des reins ou du foie entre 20 et 50 %.

Une étude française, multicentrique, nommée PREDICT a été réalisée durant l'année 2009 chez des patients greffés du foie ou du rein. L'observance a été évaluée par le patient et par le médecin. Un questionnaire d'évaluation de l'observance médicamenteuse est rempli par le patient ; le médecin quant à lui accorde un score à l'observance de son patient. Le pourcentage de patients greffés du rein observant est estimé à 47 % par les médecins, tandis que seulement 27 % d'entre eux s'estiment observant.

En 2004, une méta-analyse portant sur 325 études réalisées entre 1980 et 2001 a évalué l'impact de la non observance. Selon elle, le taux d'échec de la greffe est sept fois supérieur chez les patients non observants que chez ceux qui suivent correctement leur traitement.

- Facteurs de risques de non observance [41, 43]

Les facteurs de risque de la non observance ont été mis en évidence par de nombreuses études, ainsi que le profil des patients à risque. Les causes de la non

observance sont multiples ; on retrouve notamment des facteurs démographiques, sociaux, personnels ou liés à la maladie. L'observance chez les malades chroniques dépend également du type et du nombre des médicaments, du nombre de prises journalières, des contraintes liées au moment de la prise et aux effets secondaires.

L'étude PREDICT a mis en évidence le profil des patients non observants, et les facteurs de risque associés.

D'après celle-ci :

- les femmes sont plus observantes que les hommes ;
- les patients d'âge compris entre 46 et 62 ans sont les plus observants ;
- l'observance diminue avec le temps ;
- l'observance diminue avec le nombre de médicaments prescrits ;
- l'observance diminue avec le nombre d'immunosuppresseurs prescrits ;
- l'observance semble moins bonne en cas de nouvelle transplantation.

2. Les missions du pharmacien d'officine dans la prise en charge des pathologies chroniques

2.1 Les nouvelles missions du pharmacien d'officine selon la loi HPST

2.1.1 Présentation de la loi [45, 46]

La loi portant la réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires, dite loi HPST, a été promulguée le 21 juillet 2009 et publiée au journal officiel le lendemain. Cette loi, élaborée à la suite d'un long processus de concertation, propose une modernisation globale du système de santé français. Ce projet d'organisation sanitaire doit permettre de mettre en place une offre de soins graduée, de qualité, accessible à tous et satisfaisant à l'ensemble des besoins en santé. Si la réforme de l'hôpital constitue la pierre angulaire de la loi HPST, elle contient également un volet sur l'accès aux soins de ville et un autre sur les actions de santé publique.

La loi, longue de 135 articles, s'organise en quatre parties. Le premier volet concerne la réforme de l'hôpital. Le second s'intéresse à l'accès aux soins de ville. Dans cette partie, la coopération entre les professions de santé est encouragée et le rôle des professions paramédicales est renforcé. La loi acte le principe de complémentarité et de coopération entre les professionnels de santé. Elle favorise le décloisonnement entre les soins hospitaliers, les soins ambulatoires et le secteur médicosocial, et la coordination du système de santé.

Le troisième volet de cette loi s'intéresse aux facteurs de risques en santé et aux actions de santé publique. L'éducation thérapeutique du patient est encouragée pour tous les professionnels de santé qui souhaitent s'y lancer. La quatrième et dernière partie s'intéresse aux territoires de santé et à leur gouvernance par les agences régionales de santé.

2.1.2 Les missions du pharmacien d'officine [46, 47, 48, 49]

La loi HPST, élaborée sous l'égide de Mme Bachelot, ancien Ministre de la Santé, pharmacien de profession, semble porter le renouveau de l'exercice officinal. L'article

38 du deuxième titre de la loi HPST, définit l'ensemble des missions du pharmacien d'officine, en lui en confiant de nouvelles.

Ainsi, l'officinal peut :

- contribuer aux soins de premiers recours ;
- participer à la coopération entre les professionnels de santé ;
- participer à la mission de service public de la permanence des soins ;
- concourir aux actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de santé ;
- participer à des programmes d'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients ;
- assurer la fonction de pharmacien référent pour un établissement qui ne dispose pas d'une pharmacie à usage intérieur ;
- être désigné comme correspondant au sein de l'équipe de soins par le patient ;
- proposer des conseils et des prestations visant à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes.

Les soins de premiers recours sont, par ailleurs, définis par la loi HPST dans l'article 36 du deuxième titre. Ils comprennent :

- la prévention, le dépistage, le diagnostic, le traitement et le suivi des patients ;
- la dispensation et l'administration des médicaments [...], ainsi que le conseil pharmaceutique ;
- l'orientation dans le système de soins et le secteur médico-social ;
- l'éducation pour la santé.

Ces deux articles de la loi HPST, élargissent les activités autorisées pour le pharmacien, en le recentrant au cœur du parcours de soins. Grâce à eux, le pharmacien devient un guide dans le parcours de soins, un éducateur pour la santé et un collaborateur pour les autres professions de santé.

2.1.2.1 Coopération interprofessionnelles [46, 49, 50]

La coopération entre professionnels de santé consiste en un « transfert d'activités ou d'actes de soins, voire en une réorganisation du mode d'intervention auprès du patient ».

La nécessité de la développer est mise en évidence par :

- les besoins croissants de prise en charge en santé liés au vieillissement de la population et au développement des maladies chroniques ;
- l'évolution de la démographie médicale ;
- la nécessité d'assurer l'efficacité de la prise en charge, en maintenant la qualité et la sécurité des soins.

La loi HPST, dans l'article 51, élargit le principe de coopération interprofessionnelle et lui donne un cadre légal. Les enjeux sont l'optimisation du parcours de soins, l'évolution de l'exercice professionnel, l'extension du champ d'intervention des professions paramédicales et le gain de temps pour les professions médicales.

Les professionnels de santé concernés sont exclusivement ceux cités dans l'article L.4011-1 du Code de la Santé Publique. Parmi eux, on retrouve : les médecins, les pharmaciens, les infirmiers, les diététiciens, les sages-femmes, les dentistes, les aides-soignants, les masseurs-kinésithérapeutes, etc.

La coopération interprofessionnelle s'effectue via des protocoles, évalués par les ARS et l'HAS, avant leur mise en œuvre. Ces institutions veillent à ce qu'ils garantissent la qualité et la sécurité des soins. Le niveau d'efficacité doit être au moins équivalent à celui de la prise en charge habituelle.

Dans l'esprit de cette loi, de nouvelles modalités d'exercice apparaissent. En effet, depuis peu, les maisons de santé pluridisciplinaires, les centres de santé et les réseaux de santé réorganisent les pratiques en favorisant la coopération.

La télémédecine, inscrite dans la loi HPST, donne de nouvelles perspectives pour le partage d'informations et d'activités. Elle permet entre autre de favoriser l'accès aux soins, d'optimiser le parcours de soins et d'assurer un gain de temps aux différents professionnels.

Le pharmacien d'officine n'a que peu de contacts avec les autres professionnels de santé qu'ils soient hospitaliers ou qu'ils exercent en ville. Or, de par sa disponibilité et ses connaissances, il est souvent un des premiers recours du patient. L'amélioration de la communication et de l'entraide entre les professionnels de santé est donc nécessaire pour améliorer les soins apportés. Cette volonté d'impliquer l'officiel

dans la démarche de coopération interprofessionnelle a été objectivée par l'article 38 du deuxième titre de la loi HPST qui définit les missions du pharmacien d'officine.

2.1.2.2 *Coordination ville-hôpital [46]*

La communication entre l'hôpital et les soins ambulatoires est peu développée. Elle se limite, en général, à un courrier d'information remis au médecin généraliste. Le pharmacien d'officine n'a, en général, pour seule information, que l'ordonnance émanant des services de soins.

La loi HPST souhaite la mise en place « d'une offre de soins graduée, de qualité, accessible à tous et satisfaisant à l'ensemble des besoins de santé ». Dans cet objectif, la communication entre les soins de ville et l'hôpital doit être renforcée pour faciliter le suivi d'hospitalisation et la coordination de la prise en charge.

De nouveaux outils sont utilisables pour améliorer la communication entre les professionnels de santé. La communication entre l'hôpital et la médecine de ville peut passer par le développement de nouveaux moyens de communications. Le Dossier Pharmaceutique ou la télémédecine, par exemple, permettent la coopération entre professionnels de santé en améliorant le partage de l'information.

L'officine représente un rôle pivot pour le patient par la dispensation du traitement médicamenteux (au minimum un passage par mois) et par la facilité d'accès du pharmacien. Il semble donc intéressant de favoriser la coopération entre le service de soins hospitalier et le pharmacien d'officine en charge du patient transplanté, en apportant de l'information et un moyen de communication.

2.1.2.3 *Education thérapeutique*

➤ Définition [51, 52, 53]

Dans un rapport de 1996, l'OMS dit de l'éducation thérapeutique (ETP) qu'elle « 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 ainsi qu'un soutien psychosocial. L'ETP apporte aux patients (ainsi qu'à leur famille) une meilleure connaissance de la maladie, des traitements et des conduites à tenir ; ce qui facilite l'implication dans leur prise en charge permettant ainsi de maintenir, voire d'améliorer leur qualité de vie.

Dans le rapport « Pour une politique nationale d'éducation thérapeutique du patient », élaboré sous la direction de Christian Saout, en 2008, l'ETP est définie « comme un processus de renforcement des capacités du malade et/ou de son entourage, à prendre en charge l'affection qui le touche, sur la base d'actions intégrées au projet de soins ». Son objectif est de « rendre le malade plus autonome par l'appropriation de savoirs et de compétences afin qu'il devienne l'acteur de son changement de comportement, à l'occasion d'évènements majeurs de la prise en charge (initiation du traitement, modification du traitement, évènements intercurrents,...) mais aussi plus généralement tout au long du projet de soins, avec l'objectif de disposer d'une qualité de vie acceptable par lui ».

La loi HPST, dans l'article 84, met en évidence l'importance de l'éducation thérapeutique et lui donne un cadre réglementaire.

➤ Objectifs [54]

L'adhésion à un programme d'ETP présente deux objectifs principaux. Le premier correspond à l'amélioration de l'état de santé du patient ; le second à l'amélioration de sa qualité de vie.

Les finalités spécifiques de l'ETP, selon l'HAS, sont :

- l'acquisition et le maintien de compétences d'autosoins. Parmi celles-ci, certaines compétences dites « de sécurité » sont essentielles pour sauvegarder la vie du patient. On peut notamment citer : celles qui permettent de soulager les symptômes, d'adapter les prises de médicaments, de réaliser des gestes techniques ou des soins.
- l'acquisition ou la mobilisation de compétences d'adaptation. Elles ont pour but d'améliorer l'attitude, le moral et l'acceptation du patient face à la maladie. On peut citer : la maîtrise du stress, la confiance en soi ou la gestion des émotions.

➤ Organisation de l'ETP

▪ Patients concernés [54]

La participation à un programme d'ETP doit être proposée à tout patient, souffrant d'une maladie chronique, quel que soit son âge, le stade et l'évolution de sa maladie. Si le patient accepte d'intégrer le programme, il est essentiel que celui-ci s'adapte à ses besoins et à ses demandes. Les proches (parents, conjoint, frères et sœurs,

enfants, personne de confiance, amis, etc.) peuvent être associés au programme d'ETP.

- Personnels encadrant l'ETP [54]

La mise en œuvre d'un programme d'ETP requiert l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire dont la composition varie en fonction de la pathologie, de son évolution, de l'âge des patients et de la nature des compétences à acquérir. Les équipes d'ETP sont en général constituées de médecins, d'infirmiers, de psychologues, de diététiciens, de pharmaciens, de kinésithérapeutes, ...

Ces professionnels de santé doivent être formés à l'ETP, aux techniques de communication et aux techniques pédagogiques.

- Structure d'un programme d'ETP [55]

Un programme d'ETP doit être structuré et organisé ; un cadre de référence est posé mais se module pour chaque patient.

Quatre étapes sont identifiables :

- le diagnostic éducatif permet d'appréhender la personnalité du patient, d'identifier ses besoins et de prendre en compte ses demandes ;
- la seconde étape appelée « alliance thérapeutique » correspond à la détermination par le patient et l'équipe d'ETP, des compétences à acquérir, à mobiliser et à maintenir au vu des attentes du patient, de ses besoins et de la stratégie thérapeutique ;
- la troisième étape consiste en la sélection et la mise en œuvre des séances d'ETP ;
- la quatrième étape est celle de l'évaluation des compétences acquises par le patient, du déroulement et de la pertinence du programme. Elle permet de mettre en évidence ce que le patient sait, ce qu'il a compris, ce qu'il sait faire et appliquer et ce qu'il lui reste éventuellement à acquérir.

2.2 Revue de la littérature

De nombreuses études provenant du monde entier, traitent de l'implication de pharmaciens auprès de malades chroniques. Une revue de littérature sur cette thématique a donc été réalisée.

La recherche a été effectuée sur Pubmed® en utilisant les termes suivants : « pharmacists », « community pharmacies », « community pharmacy », « community pharmacy services », « pharmaceutical care », « educational intervention », « patient education », « asthma », « diabetes mellitus », « drug-related problem », « arthritis » et « hypertension ». Une recherche par termes MESH a également été effectuée par les termes « Pharmacies » et « drug-related side effects and adverse reactions ».

Huit articles ont été sélectionnés concernant la prise en charge par le pharmacien de différentes maladies chroniques telles que l'asthme, le diabète de type 2 ou l'hypertension (Tableau 5).

Six articles ont été sélectionnés car ils montrent comment l'intervention pharmaceutique permet de mettre en évidence et de résoudre d'éventuels problèmes liés aux traitements (Tableau 6).

Une requête plus précise sur la transplantation rénale a été réalisée avec les termes « Pharmacist », « kidney transplantation » et « transplantation » (Tableau 7).

Enfin une dernière requête a été réalisée en utilisant les termes « chronic kidney disease », « community pharmacists », « drug-related problem » (Tableau 8).

Tableau 5 : Intervention des pharmaciens d'officine dans la prise en charge des patients atteints de maladies chroniques

Auteurs	Plan de l'étude	Caractéristique de la population	Interventions pharmaceutiques et Résultats
[56] Garcia-Cardenas et al. (2013 ; Espagne)	Etude randomisée contrôlée	336 patients asthmatiques : - 186 dans le groupe intervention (GI) ; - 150 dans le groupe contrôle (GC).	Durant six mois de suivi, les patients du GI ont bénéficié de rendez-vous avec un pharmacien d'officine, portant sur le contrôle de l'asthme, l'adhérence médicamenteuse et les techniques d'inhalation. A la fin de l'étude : - l'asthme est mieux contrôlé chez les patients du GI (de 28% à 58.1%) que chez ceux du GC (de 42.7% à 46%) ; - la technique d'inhalation progresse également davantage dans ce groupe (de 19.5% à 75.7%), que dans le GC (de 24% à 50%) ; - l'adhérence est nettement augmentée dans le GI (de 38.2% à 78.5%), par rapport au GC (de 39.3% à 52%).
[57] Mangiapane et al. (2005 ; Allemagne)	Etude randomisée contrôlée	733 patients asthmatiques : - 183 dans le GI ; - 550 dans le GC.	Le patient et le pharmacien se sont rencontrés cinq fois pendant un an. Ces rendez-vous portaient sur la maladie, les bonnes habitudes de vie et sur la technique d'inhalation. Suite à cette étude, pour les patients du GI : - le débit expiratoire de pointe et la technique d'inhalation sont améliorés ; - la connaissance de l'asthme et l'adhérence aux traitements sont renforcées ;

			<ul style="list-style-type: none"> - l'asthme est ressenti de façon moins sévère avec des symptômes amoindris ; - la consommation de bêta-agonistes de longue durée d'action et de corticoïdes inhalés est augmentée, celle des bêta-agonistes de courte durée d'action et celle des corticoïdes oraux est diminuée.
[58] Saini et al. (2004 ; Australie)	Etude randomisée contrôlée	102 patients asthmatiques : - 52 dans le GI ; - 50 dans le GC.	<p>Les patients du GI ont bénéficié de trois rendez-vous avec un pharmacien pour obtenir une bonne fonction pulmonaire et optimiser leur prise en charge médicamenteuse.</p> <p>A la fin de l'étude, pour les patients du GI :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la sévérité de l'asthme a diminué, passant d'un score de 2.6, à 1.6 (de 2.3 à 2.4 pour le GC) ; - l'index de Peak Flow est passé pour de 82.7% à 87.4% ; - la dose journalière de salbutamol a considérablement diminué, alors que celle du traitement de fond a progressé ; - l'asthme est mieux contrôlé ; - la connaissance de la maladie et l'observance sont améliorées ; - l'intervention pharmaceutique est jugée satisfaisante par les patients.
[59] Mitchell et al. (2011 ; Australie)	Etude avant/après intervention à simple cohorte	387 patients diabétiques de type 2	<p>Les patients ont rencontré cinq fois le pharmacien ; ces rendez-vous ont porté sur le contrôle de la glycémie et sur l'apport d'informations, pour un meilleur contrôle du diabète.</p> <p>A la fin de l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la glycémie moyenne a diminué de 9.5 à 8.7 mmol/L ; - l'observance médicamenteuse s'est améliorée ;

			<ul style="list-style-type: none"> - la proportion de fumeurs a diminué ; - une grande majorité de patients s'est déclarée satisfaite de l'intervention pharmaceutique.
[60] Ali M et al. (2012 ; Angleterre)	Etude randomisée contrôlée	46 patients diabétiques de type 2 : <ul style="list-style-type: none"> - 23 dans le GI ; - 23 dans le GC. 	<p>Les patients du GI ont bénéficié d'un programme d'ETP animé par un pharmacien. Au cours de six rencontres, le diabète, les traitements et les différents facteurs de risques cardiovasculaires ont été abordés.</p> <p>La glycémie, l'HbA1c, la pression artérielle, le poids et la lipidémie ont été contrôlés, au début et à la fin de l'étude, chez tous les patients.</p> <p>A la fin de l'étude, pour les patients du GI :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'HbA1c diminue de 66 mmol/L à 49 mmol/L (de 65mmol/L à 59mmol/L pour les patients du GC) ; - la pression sanguine moyenne diminue de 146/87 mmHg à 126/81mmHg (elle reste la même pour les patients du GC) ; - l'IMC moyen diminue de 30.8 à 27kg/m² ; - la glycémie s'améliore (de 8.8 à 6.9mmol/L) pour les patients du GI (les valeurs restent les mêmes pour les patients du GC).
[61] Sharma et al. (2014 ; Népal)	Etude avant/après intervention à simple cohorte	50 patients hypertendus	<p>Le pharmacien a rencontré trois fois les patients, pour aborder l'hypertension, les modifications à apporter à leur mode de vie ou la mesure de la pression artérielle. Un questionnaire a évalué leurs connaissances et leurs croyances.</p> <p>Suite à l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le résultat moyen au test a augmenté de 6 à 13 ; - la pression systolique moyenne a baissé à 137.7 (150.1 au

			<p>début de l'étude) ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - la pression artérielle diastolique a été abaissée à 94.5 (104 au début de l'étude).
[62] Robinson JD (2010 ; Etats-Unis)	Etude randomisée contrôlée	<p>376 patients hypertendus recrutés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 180 dans le GI ; - 196 dans le GC. 	<p>Les patients du GI ont bénéficié d'un suivi d'un an, par un pharmacien, au cours duquel ils étaient pesés et leur pression sanguine mesurée. Ils étaient éduqués sur la maladie, l'observance, le bon usage des médicaments ou les effets indésirables.</p> <p>A la fin de l'étude, pour les patients du GI :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la pression artérielle systolique moyenne a baissé (-9.9mmHg) (elle reste la même pour les patients du GC) ; - la qualité de vie, en ce qui concerne la fonction physique et sociale, est mieux évaluée (par le questionnaire Sf-36) ; - l'observance est améliorée.
[63] Petkova V. (2009 ; Bulgarie)	Etude randomisée contrôlée	<p>86 patients souffrant d'arthrite répartis en deux groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 43 dans le GI ; - 43 dans le GC. 	<p>Les patients du GI ont bénéficié de séances d'ETP animées par un pharmacien abordant la maladie, les facteurs de complication, l'activité physique, la douleur, les traitements et leurs effets indésirables.</p> <p>A la fin de l'étude pour les patients du GI :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la fréquence de la douleur est diminuée (de 93% à 74.4%) ; - la fréquence des effets indésirables dus aux médicaments diminue (de 79.1% à 30.2%) ; - les visites chez le généraliste sont moins fréquentes.

Tableau 6 : Intérêt de l'implication du pharmacien d'officine dans la découverte et la résolution de problèmes liés aux traitements

Auteurs	Plan de l'étude	Caractéristique de la population	Interventions pharmaceutiques et Résultats
[64] Paulino E. et al (2004 ; étude réalisée dans six pays européens)		435 patients sortant de l'hôpital avec une prescription médicamenteuse	<p>L'étude a été réalisée dans 112 pharmacies de six pays européens. Les patients présentant une prescription de sortie d'hôpital ont été recrutés. Un questionnaire a été rempli pour chacun et une consultation a été réalisée. Grâce aux informations recueillies, le pharmacien a relevé les problèmes liés aux traitements.</p> <p>451 problèmes ont été détectés chez 277 patients (soit 63.7%). Beaucoup (133) étaient liés à un manque de connaissance du patient ou des problèmes pratiques (mauvaise utilisation, difficulté à avaler, ...). Des effets secondaires ont été recensés 105 fois ; les interruptions de traitements 12 fois. Les problèmes de dosages, d'interactions médicamenteuses ou d'erreurs de prescription ont été recensés 108 fois.</p> <p>305 interventions pharmaceutiques en ont découlé. La majorité consistait en un conseil au patient. Les prescripteurs ont été appelés dans 80 cas ; 31 propositions leur ont été faites, acceptées dans 27 cas.</p>
[65] Nicolas A et al. (2013 ;		14 231 patients	143 pharmaciens d'officine ont chacun inclus dans l'étude, 100 patients se présentant consécutivement à l'officine, avec une prescription. Pour chaque patient, les problèmes relatifs aux

Allemagne)			<p>traitements ont été relevés et analysés.</p> <p>Des problèmes ont été détectés chez 255 patients (soit 18 %). Il s'agit majoritairement d'interactions médicamenteuses, d'erreurs de posologie, d'un manque de connaissance du patient et du risque lié à la substitution.</p> <p>Les interventions pharmaceutiques qui en ont découlé sont le conseil, le changement de médicaments ou des instructions pour le bon usage. Le prescripteur a été contacté dans 28% des cas, ce qui a engendré une fois sur deux le changement de traitement.</p>
[66] Levinski D et al. (2009 ; Allemagne)	Etude prospective multicentrique	3040 patients	<p>Les patients se rendant dans les officines participantes, ont répondu à un questionnaire, permettant la détection de problèmes liés aux médicaments. Les résultats ont été analysés et l'importance du risque associé évaluée.</p> <p>Chez 638 patients, au moins un problème a été détecté :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pour 455 d'entre eux, le risque est considéré comme faible ; - 170 présentent un risque significatif ; - 13 présentent un risque élevé. <p>L'automédication et la prescription de nouveaux médicaments sont des facteurs de risques identifiés grâce à cette étude. Les principaux problèmes mis en évidence sont les erreurs thérapeutiques et le manque d'informations au patient.</p>
[67] Huysmans K et al. (2013 ;		64 962 prescriptions analysées	<p>Durant cinq jours, 534 pharmacies ont quantifié les problèmes liés aux traitements sur les ordonnances de leurs patients et ont agi en conséquence pour améliorer les soins. Un contrôle de la</p>

Belgique)			<p>prescription à posteriori a permis de détecter des problèmes passés inaperçus au moment de la dispensation.</p> <p>64 962 prescriptions ont été contrôlées ; 15% contenaient au moins un problème. Au total, 15 962 ont été recensés (dont 2 597 détectés à posteriori).</p> <p>Les différents problèmes recensés sont liés à une prescription incomplète, à une interaction médicamenteuse, à un moment inadapté de prise, à une dose prescrite trop haute ou trop basse ou à une prescription non justifiée.</p> <p>Les pharmaciens ont résolu 75% des problèmes découverts.</p>
[68] Kempen T. (2014 ; Pays-Bas)	Etude de cohorte rétrospective	268 pharmacies	<p>Les pharmaciens ont recruté les patients de 65 ans ou plus, ayant au moins 5 traitements chroniques. Ils ont effectué une revue exhaustive des traitements prescrits, de l'automédication, des produits de phytothérapie ou des compléments alimentaires utilisés.</p> <p>Chez les 4 574 patients recrutés, 13 366 problèmes ont été identifiés (soit 2.9 problèmes par patient). Les problèmes sont liés à la surmédication (traitement trop puissant, sans indication valable ou traitement surajouté), aux erreurs de dosage, aux effets secondaires, aux contre-indications ou encore à la non-observance.</p> <p>Les actions du pharmacien ont été répertoriées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le conseil au patient (25% des cas) ; - la mise en œuvre d'une surveillance biologique ou clinique (20% des cas) ; - le changement de médicament (début ou arrêt de

			<p>traitement, changement de traitement ou changement de dosage) représente 60% des propositions ; le taux d'acceptation de ces propositions est de 42%.</p> <p>La corrélation entre le nombre de traitements, l'âge du patient et le nombre de problèmes liés aux traitements est mise en évidence par cette étude.</p>
[69] Via-sosa A. et al. (2013 ; Espagne)	Deux phases d'études	Patients âgés polymédiqués présentant une insuffisance rénale	<p>La première phase détermine la proportion de problèmes liés aux médicaments ainsi que celle de dosages inadaptés chez les patients âgés présentant une insuffisance rénale. 263 patients insuffisants rénaux utilisant des traitements à retentissement rénal ont été recrutés. La prévalence des traitements prescrits à doses inappropriées est évaluée à 17% ; le nombre de problèmes liés aux traitements est évalué à 0.7 par patient.</p> <p>La seconde phase s'intéresse à l'intervention pharmaceutique qui en découle. La prévalence de problèmes liés aux traitements est ici estimée à 0.5 par patient ; la proportion de dosages inadaptés a été évaluée à 15.5%.</p> <p>167 interventions ont été recensées, pour 139 patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 34 patients sont retournés chez leur médecin sur conseil du pharmacien ; - 38 adaptations de dosage ont été effectuées ; - des recommandations ont été faites au médecin ; 65.7% sont restées sans réponse. Dans les autres cas, elles ont été mises en œuvre et le problème lié au traitement résolu. <p>Après l'intervention pharmaceutique, le nombre de problèmes liés aux traitements est tombé à 0.2 et le nombre de dosages inadaptés est tombé à 5.2%.</p>

Tableau 7 : Intérêt de l'intervention pharmaceutique dans la prise en charge des patients transplantés

Auteurs	Plan de l'étude	Caractéristique de la population	Interventions pharmaceutiques et Résultats
[70] Chisholm MA et al. (2001 ; Etats-Unis)	Etude randomisée contrôlée	24 patients greffés du rein : - 12 dans le GI ; - 12 dans le GC.	<p>Les patients du GI ont bénéficié chaque mois d'un rendez-vous avec un pharmacien clinicien. Le patient a reçu de nombreux conseils concernant le bon usage du médicament et le maintien de l'observance. Celle-ci a été contrôlée grâce à la dispensation des traitements par la pharmacie de l'hôpital.</p> <p>Un an après la transplantation, l'adhérence des patients du GI est significativement plus importante que celle des patients du GC (96.1% versus 81.6%). L'observance au traitement est également plus régulière chez ces patients. Les concentrations sériques des immunosuppresseurs sont plus proches des concentrations cibles chez les patients du GI.</p>
[71] Stemer G et al. (2009)	Revue de la littérature s'intéressant au rôle du pharmacien clinicien auprès des patients transplantés	19 études sélectionnées	<p>Dans les études, certains paramètres se recoupent mettant ainsi en évidence l'intérêt de l'intervention pharmaceutique.</p> <p>Le nombre de recommandations faites aux médecins est un paramètre dans 13 des 19 études. Le taux d'acceptation de celles-ci se retrouve dans 7 études et est proche des 95%.</p> <p>L'intérêt de l'éducation du patient par le pharmacien, en ce qui concerne le traitement, est étudié dans 3 de ces articles.</p> <p>La satisfaction des patients et de l'équipe de transplantation, en ce qui concerne l'intégration du pharmacien clinicien au sein de l'équipe multidisciplinaire, est retrouvée dans six études.</p>

			Une étude via un questionnaire montre la satisfaction des patients en ce qui concerne l'intervention pharmaceutique et le gain que celle-ci lui apporte en termes de qualité de vie.
[72] Wang H.Y. et al. (2008 ; Taiwan)		37 patients greffés du rein	<p>37 patients ont rencontré un pharmacien clinicien qui les a interrogé, a consulté leur prescription et leurs résultats biologiques. L'objectif était de détecter d'éventuels problèmes liés aux traitements et de faire des recommandations aux médecins pour optimiser la médication.</p> <p>55 recommandations ont été formulées et analysées ; 81.8% d'entre elles ont été évaluées comme « significative », « très significative » et « extrêmement significative ». 96% de ces recommandations ont été acceptées par les médecins.</p> <p>Suite à leur mise en œuvre, les résultats des patients ont été surveillés. Dans 94.2% des cas, ils ont été améliorés suite à l'intervention du pharmacien.</p>
[73] Chisholm et al. (2002 ; Etats-Unis)	Etude randomisée contrôlée	<p>23 patients greffés du rein souffrant d'hypertension :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 13 dans le GI ; - 10 dans le GC. 	<p>Les patients du GI ont bénéficié de rencontres avec un pharmacien clinicien qui a analysé leur prescription, résolu d'éventuels problèmes liés aux traitements et prodigué de nombreux conseils.</p> <p>Tout au long de l'étude, la moyenne de pression artérielle systolique et diastolique est significativement meilleure chez les patients du GI.</p>

Tableau 8 : Résumé de deux articles s'intéressant à la mise en place d'un outil de formation pour les pharmaciens d'officine

Auteurs	Plan de l'étude	Caractéristique de la population	Interventions pharmaceutiques et Résultats
[74] Lalonde L et al. (2008 ; Canada)	Etude randomisée contrôlée	48 patients et 22 pharmacies dans le GI 42 patients et 20 pharmacies dans le GC	<p>Cette étude s'intéresse à la mise en œuvre d'un programme de formation pour les pharmaciens prenant en charge des patients insuffisants rénaux. Il comporte un atelier de formation et un rendez-vous avec des pharmaciens cliniciens. Les pharmaciens ont également eu accès au dossier médical du patient.</p> <p>Les connaissances et la satisfaction des pharmaciens ont été évaluées. Les recommandations des pharmaciens aux médecins, ainsi que les refus de délivrance ont été comptabilisés.</p> <p>Au début de l'étude, les pharmaciens du GI et du GC ont rempli un questionnaire d'évaluation. Les pharmaciens du GI l'ont rempli une nouvelle fois après la formation.</p> <p>La connaissance des pharmaciens du GI augmente de 52% à 88%. Ils jugent comme « excellent » l'atelier de formation, le système de communication et le rendez-vous avec les pharmaciens cliniciens. 82% d'entre eux estiment que le programme améliore la prise en charge des patients souffrant d'insuffisance rénale.</p>
[75] Legris M. et al. (2011 ; Canada)	Etude randomisée contrôlée	70 pharmaciens dans le GI 52 pharmaciens dans le GC	<p>Cette étude s'intéresse à la mise en œuvre d'une formation sur internet et d'un guide pour les pharmaciens, visant à améliorer la prise en charge des patients insuffisants rénaux.</p> <p>Les pharmaciens des deux groupes ont rempli, au début de l'étude,</p>

			<p>un questionnaire de connaissance. Les pharmaciens du GI l'ont rempli, une nouvelle fois, après la formation, ainsi qu'un questionnaire de satisfaction.</p> <p>La connaissance des pharmaciens du GI augmente de façon significative suite à la formation. La grande majorité des pharmaciens du GI juge chaque aspect du programme comme « excellent » ou « très bon ». Beaucoup suggèrent même d'enrichir la formation et d'y ajouter un forum de discussion.</p>
--	--	--	--

Ces différentes études montrent que le pharmacien officinal ou hospitalier, par ses connaissances pharmacologiques et médicales, améliore le contrôle de la pathologie, améliore les connaissances du patient, permet un usage raisonné et adapté de la médication, détecte les effets indésirables potentiels, etc.

L'observance est favorisée par l'intervention pharmaceutique dans cinq des huit articles sélectionnés ; les connaissances du patient sont améliorées dans trois d'entre-elles.

L'utilisation des traitements est aussi améliorée grâce à l'intervention de l'officinal. En effet, on note dans les trois études portant sur des patients asthmatiques [56, 57, 58], un meilleur usage des traitements de fond, un moindre usage des traitements de crise ainsi qu'une meilleure technique d'inhalation. Dans l'étude menée par V. Petkova [63], les patients souffrant d'arthrite voient la fréquence des effets indésirables liés aux traitements diminuée.

Les interventions du pharmacien permettent une **amélioration de l'état clinique et biologique** du patient : contrôle de l'asthme favorisé [56], diminution des symptômes de l'asthme et de sa sévérité [57] ; diminution de la pression artérielle [60, 61, 62], glycémie moyenne diminuée pour les patients diabétiques de type 2[59].

L'intervention du pharmacien impacte également sur la **qualité de vie du patient**. En effet, dans l'étude de B. Mitchell [59], on note une diminution du nombre de fumeurs. Dans celle de M. Ali [60], l'indice de masse corporel moyen des patients a diminué.

La satisfaction des patients en ce qui concerne l'intervention pharmaceutique, est exprimée dans deux études [58, 59] et montre leur vif intérêt.

La revue de la littérature (tableau 6), portant sur l'implication du pharmacien d'officine dans la découverte et la résolution de problèmes liés aux traitements, montre que celui-ci a un rôle indispensable pour sécuriser la prise en charge médicamenteuse du patient. Les six études sélectionnées mettent en évidence la fréquence importante des problèmes liés aux traitements. En effet, chez 63.7% des patients recrutés par Paulino et al. [64], un ou plusieurs problèmes liés aux traitements ont été détectés sur l'ordonnance de sortie d'hospitalisation. Environ 21% des patients de l'étude de Levinski et al. [66] se sont vu détectés un ou plusieurs problèmes liés aux traitements ; chez près de 30% d'entre eux, le risque associé était considéré comme significatif ou élevé. L'étude la plus inquiétante en ce qui concerne la fréquence des problèmes liés aux traitements, est celle dirigée par Kempen [68] qui

s'intéresse aux plus de 65 ans, ayant un traitement chronique d'au moins cinq médicaments ; une moyenne de 2,9 problèmes par patient a été recensée. L'étude de Via-sosa et al. [69] s'intéressant aux traitements de patients âgés, polymédiqués, souffrant d'insuffisance rénale met en évidence une fréquence élevée de problèmes liés aux traitements (0.7 par patient) ainsi qu'une fréquence élevée de traitements prescrits à doses inappropriées (17% des traitements).

Les problèmes détectés dans ces six études sont variés. Certains sont liés au patient ; on peut notamment citer : un manque de connaissances en ce qui concerne son traitement, des problèmes pratiques (difficulté à avaler, mauvaise utilisation, moment de prise inadapté, ...), un problème lié à la substitution ou à l'observance. D'autres problèmes mis en évidence sont liés à la prescription médicale ; on peut notamment citer : les erreurs de prescription (dosage inapproprié, médicament non indiqué, médicament contre-indiqué, etc.) ou l'apparition d'effets indésirables prévisibles.

Ces études montrent l'intérêt des interventions pharmaceutiques. Une intervention pharmaceutique (IP) est définie par « toute action initiée par un pharmacien qui induit directement une modification de la prise en charge du patient » (*Dooley, Br J Clin Pharmacol 2003*)

Dans l'étude de Paulino [64], 305 IP ont été recensées sur 451 problèmes liés aux traitements révélés ; dans la majorité des cas, le conseil aux patients a suffi. 31 propositions ont été faites aux prescripteurs qui les ont acceptées dans 27 cas. L'étude de Huysmans et al. [67] insiste sur l'efficacité de l'IP qui permet la résolution de 75% des problèmes détectés. Les actions mises en œuvre par le pharmacien ont été particulièrement étudiées par Kempen [68] ; le conseil au patient a été la solution dans 25% des cas, la surveillance (clinique ou biologique) du patient a été renforcée dans 20% des cas, le changement de traitement ou de dosage a été préconisé dans 60% des cas et accepté chez 42% des patients. Suite à l'IP le nombre de problèmes liés aux traitements par patient est passé de 0.5, à 0.2 et le nombre de traitements prescrits à doses inadaptées a été diminué de 15.5% à 5.2% [69]. L'étude de Kempen [68] montre une réelle corrélation entre le nombre de traitements prescrits, l'âge du patient et le nombre de problèmes liés aux traitements ; l'étude de Via-sosa [69] quant à elle, insiste sur le risque élevé de problèmes liés aux traitements, chez les patients présentant une insuffisance rénale. Ces trois études insistent sur l'idée que les patients transplantés rénaux sont particulièrement exposés à l'apparition d'évènements iatrogènes médicamenteux. En effet, ces patients, une fois greffés,

sortent de l'hôpital avec un traitement lourd, à risque d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses élevé. En outre, leur fonction rénale est plus fragile que celle d'un individu sain. **On comprend donc aisément l'intérêt de l'implication du pharmacien officinal dans la surveillance des médicaments du patient transplanté rénal, d'autant que sa position centrale permet le recueil de l'ensemble des prescriptions du patient. De plus, son rôle est majeur en ce qui concerne l'automédication et l'utilisation de compléments alimentaires.**

Un résumé succinct de quatre articles (tableau 7), portant sur les IP auprès de patients transplantés a été réalisé. Les articles retrouvés dans la littérature portent exclusivement sur des interventions menées par des pharmaciens cliniciens, et non des pharmaciens d'officine. Toutefois, les résultats de ces études montrent que le pharmacien, en tant que spécialiste du médicament, a beaucoup à apporter pour l'amélioration de la prise en charge du patient transplanté. L'observance et l'adhésion au traitement sont améliorées, avec des concentrations sériques d'immunosuppresseurs plus proches des valeurs cibles, par la mise en place d'entretien régulier avec le pharmacien [70]. L'étude réalisée par Wang H.Y. et al, montre que les IP envoyées aux médecins sont validées à 96% par les médecins et leur mise en œuvre est significative sur la prise en charge du patient. Ces résultats sont confirmés par la revue de la littérature réalisée par Stemer et al. [71] avec une satisfaction des patients et de l'équipe de transplantation.

Au vu des résultats apportés par ces différentes études, il semble évident que le pharmacien d'officine a une réelle place à prendre dans la prise en charge du patient transplanté, pour sécuriser et optimiser son traitement, faciliter son quotidien en ce qui concerne le traitement médicamenteux et entretenir le lien avec le médecin. **La mise en œuvre d'outils de formation semble être un prérequis indispensable** pour sensibiliser et améliorer les connaissances des pharmaciens officinaux sur la complexité de la prise en charge des patients transplantés rénaux [74, 75].

Ces articles permettent de justifier la mise en œuvre d'un lien ville-hôpital. En effet, ce dispositif est destiné à améliorer la prise en charge de patients transplantés du rein en intégrant le pharmacien d'officine. Ce dernier pourra alors apporter de

nombreuses informations sur les traitements, détecter les interactions médicamenteuses potentielles et favoriser l'observance.

3. Mise en place d'un lien officine-hôpital à destination des patients transplantés rénaux au CHU de Nantes

3.1 Contexte

3.1.1 Programme d'ETP du service de transplantation rénale du CHU de Nantes

Les prémices du programme d'ETP ont vu le jour en 2008, sous l'impulsion du Professeur Hourmant, chef de service de Néphrologie. Auparavant, les patients recevaient des informations de l'équipe soignante, « au coup par coup », sans réelle organisation. Depuis 2008, différentes actions se sont mises en place progressivement.

➤ Le rôle des externes en pharmacie pendant l'hospitalisation

Les externes en pharmacie ont reçu pour mission, la réalisation d'entretiens individuels portant sur le médicament, auprès des patients greffés du rein et/ou du pancréas. Depuis, ces visites ont considérablement évolué et sont devenues une étape à part entière du programme d'ETP.

L'objectif de ces rencontres est que le patient gère au mieux ses traitements à la sortie de l'hôpital. Les informations délivrées ont pour but de renforcer l'observance, de rassurer le patient quant à la prise de ses médicaments et de lui permettre de s'adapter aux situations de la vie quotidienne, par rapport à son traitement.

➤ Outils utilisés

Les outils utilisés ont été validés par un néphrologue du service et par le Dr Navas, pharmacien au CHU de Nantes. Les outils présentés ci-dessous ont été inclus sur « la clé USB patient-pharmacien »

▪ Le plan de prise

Le plan de prise (Annexe 1) est utilisé pour aider le patient à s'organiser dans la prise des médicaments. Il regroupe de nombreuses informations :

- les moments de prise et les prises par rapport aux repas ;

- le rôle des médicaments ;
- les conseils de prise importants.

Cet outil est remis au patient pendant l'hospitalisation. Un plan de prise correspondant à l'ordonnance de sortie est édité pour le retour à domicile. L'outil est également imprimable par le pharmacien, sur l'interface de la clé USB qui lui est dédié.

- Fiches médicaments

Des fiches médicaments (Annexe 2) ont été réalisées. Elles permettent de véhiculer les informations essentielles sur les différents traitements de la greffe. Le patient reçoit les fiches qui le concernent dès la première visite. Elles ont été introduites sur la « clé USB patient- pharmacien ».

- La fiche « Conduite à tenir (CAT) pour la prise des anti-rejets en cas d'oubli ou de vomissement »

Une fiche sur la CAT pour la prise des anti-rejets en cas d'oubli ou de vomissement est remise et expliquée au patient dès la première visite (Annexe 3). Elle est également incluse sur l'interface pharmacien.

- La fiche « Médicaments et aliments déconseillés »

Une fiche concernant les produits d'automédication et les aliments à éviter (Annexe 4) est remise au patient et incluse sur la « clé USB patient-pharmacien ».

- Les autres intervenants

Pendant l'hospitalisation, de nombreux membres de l'équipe d'ETP interviennent auprès du patient. Une psychologue intervient auprès des patients si des difficultés ou des souffrances psychologiques préexistent à la greffe ou surviennent pendant l'hospitalisation. Une diététicienne s'entretient avec certains patients, si des informations sur le régime doivent être données. Avant la sortie, une aide-soignante, intervient auprès des patients pour leur expliquer les modalités et le rythme des consultations médicales. Une visite du service de consultation est également réalisée.

➤ Actions mises en œuvre après la sortie de l'hôpital

▪ Le diagnostic éducatif

Le patient est reçu par une infirmière du service, quinze jours à un mois après sa greffe. L'entrevue permet la réalisation du diagnostic éducatif, car elle met en évidence les difficultés du patient qui commence à se « familiariser » avec sa greffe et son impact sur le quotidien. Cette entrevue aborde la vie sociale et professionnelle, la vie familiale, le moral du patient, ses projets, ses envies, sa santé et son quotidien de patient transplanté.

▪ Les ateliers collectifs

Des cycles d'ateliers d'ETP ont été mis en place pour les patients transplantés. Ces ateliers sont proposés à tous les patients. Quatre séances sont proposées:

- « Vivre avec ma greffe » animé par une psychologue et une kinésithérapeute. Cette séance est axée sur le vécu de la maladie, de la greffe et la reprise de l'activité physique.
- « Reconnaître les signes d'alerte » animé par un néphrologue et une infirmière du service. Cet atelier a pour but d'aider le patient à déterminer les signes cliniques et biologiques devant l'amener à consulter.
- « Mes médicaments au quotidien » animé par un pharmacien du CHU et les externes en pharmacie.
- « Mon suivi » animé par un néphrologue et une infirmière du service. L'objectif de cette séance est d'améliorer la compréhension et, de ce fait, l'adhésion du patient à son suivi médical.

▪ Les consultations individuelles

Des consultations individuelles (réalisées par les externes en pharmacie, la psychologue, la diététicienne, l'assistante sociale et les infirmières) peuvent être demandées par le patient, le néphrologue ou les membres de l'équipe d'ETP.

▪ La consultation d'évaluation

A l'issue du cycle d'ETP, une consultation d'évaluation est réalisée. L'objectif est de faire un état des lieux des connaissances du patient pour déterminer si les compétences d'adaptation et d'autosoins sont acquises.

3.1.2 Le projet TELEGRAFT®

Le service de néphrologie du CHU de Nantes bénéficie d'un dossier médical informatisé performant (DIVAT/INTEGRALIS®), créé par le Professeur Giral et Pascal Daguin en 1996. Il permet la gestion des courriers, des rendez-vous, de l'iconographie, de l'observation médicale, des données biologiques et des prescriptions des transplantés. DIVAT/INTEGRALIS® est basé sur les besoins de l'équipe médicale et paramédicale pour assurer un suivi exhaustif et de qualité aux patients greffés du CHU de Nantes. Ce dossier médical informatisé est entièrement programmé sur le web (https, base Oracle, certificat de sécurisation des données, déclaré à la CNIL, consentement des patients obtenu). C'est grâce à lui qu'est permis le développement de nombreux projets de télémédecine, le partage de certaines données avec le patient et les différents professionnels de santé ou des projets de formation à destination de professionnels de santé.

La clef USB TELEGRAFT® donne actuellement un accès privé et sécurisé au dossier médical du patient. Elle permet aux patients inclus dans ce protocole de recherche clinique, d'accéder aux données principales de leur dossier médical, d'échanger avec l'équipe de transplantation et d'avoir accès à un certain nombre d'informations (sur la greffe, les traitements et à de nombreux outils) visant à les aider à gérer la greffe. L'objectif principal de cet outil est la réalisation de téléconsultations, permettant d'espacer les consultations à l'hôpital. Certaines consultations à l'hôpital se transforment donc en consultations à la maison, en visioconférence, depuis un ordinateur.

C'est grâce à ce système d'accès qu'est permis le partage du dossier personnalisé avec le pharmacien d'officine pour améliorer la prise en charge globale du patient.

3.1.3 Communication avec le réseau officinal

En lien avec la loi HPST, le service de transplantation souhaite développer le lien ville-hôpital pour une prise en charge globale du patient. Quelques actions sont déjà mises en œuvre, en direction du pharmacien.

- Appel au pharmacien d'officine à la fin de l'hospitalisation

Le pharmacien est appelé par l'externe en pharmacie avant la sortie du patient. Quelques indications lui sont alors données, en ce qui concerne la substitution des immunosuppresseurs et la forte variation des posologies des anti-rejets en début de greffe. Le traitement de sortie est faxé à l'officine pour permettre la commande et la préparation de l'ordonnance.

- Remise du dossier « sortie d'hospitalisation »

Depuis 2013, une enveloppe contenant de nombreux documents est remise au patient, pour son pharmacien. Ces documents, réalisés par les externes en pharmacie, ont été validés par un médecin du service et un pharmacien de l'hôpital. L'objectif de ce dossier est d'assurer la continuité des soins.

Cette enveloppe contient :

- un courrier de transmission expliquant succinctement le principe de la greffe et ses modalités, les traitements de la greffe et leurs particularités, le suivi du patient, les CAT, les signes d'alerte et quelques recommandations générales ;
- une fiche expliquant la CAT en cas d'oubli ou de vomissements pour les anti-rejets ;
- les recommandations de la Société Française de Transplantation (SFT) en ce qui concerne l'utilisation des génériques des immunosuppresseurs ;
- une fiche récapitulant les interactions médicamenteuses avec les immunosuppresseurs du patient (Annexe 5) ;
- un plan de prise vierge ;
- un questionnaire d'évaluation sur l'initiative de ce dossier de transmission et son contenu (Annexe 6).

De nombreux pharmaciens ont renvoyé ce questionnaire. Les réponses sont extrêmement positives et encouragent l'équipe d'ETP à poursuivre les efforts envers les professionnels de santé exerçant en ville.

L'utilité du dossier est très bien évaluée et accompagnée de commentaires positifs tels que « Très utile ! Bravo ! », « Vraiment indispensable ! » ou encore « Utile et bien conçu ». La démarche voulant impliquer l'officinal est saluée par de nombreux commentaires tels que « très bonne initiative », « il est bon et encourageant d'être un maillon de la chaîne de santé et de travailler main dans la main », « J'apprécie la démarche de transmission » ou « c'est réellement très appréciable d'être tenu

informé pour une meilleure coordination entre les professionnels de santé dans le souci du patient ».

C'est dans ce cadre que l'idée de cette thèse est née. En effet, la volonté d'impliquer les professionnels de santé au contact du patient au quotidien, est importante ; elle est encore renforcée par l'enthousiasme exprimé par les officinaux.

3.2 Objectif

L'objectif de cette thèse d'exercice est d'établir une coopération, pour la prise en charge du patient transplanté rénal, entre le service de Néphrologie du CHU de Nantes et le réseau officinal, en développant un outil informatique de communication. La volonté du service de transplantation est réellement de créer un lien avec le pharmacien d'officine, cette coopération étant subordonnée à la sensibilisation et à l'information des pharmaciens d'officine.

3.3 Sensibilisation des pharmaciens d'officines

3.3.1 Mise en œuvre d'une formation à destination des pharmaciens d'officine

Nous avons vu précédemment que la formation est un prérequis essentiel pour que le pharmacien puisse s'impliquer dans la prise en charge du patient transplanté. Une formation a donc été organisée, sous l'impulsion de Thomas Delaplace, qui représente le groupement de pharmaciens d'officine Forum Santé®, dans la région Rhône-Alpes. Une formation semblable a eu lieu en juin 2014 dans sa région et a été un véritable succès en termes de participation et en termes de valeur ajoutée dégagée. C'est grâce à ce vif succès que l'expérience a été envisagée dans la région des Pays de la Loire. Le service de transplantation a donc été contacté par Thomas Delaplace pour mettre en œuvre une formation sur Nantes.

Elle s'est déroulée le mardi 2 juin 2015 à 20 heures, à l'hôtel Mercure du centre de Nantes et a été animée par Aurélie Meurette, néphrologue au CHU de Nantes et moi-même. L'exposé d'une heure et demi environ a eu pour objectif de sensibiliser le pharmacien à l'accompagnement et à l'ETP du patient, ainsi qu'au rôle qu'il peut jouer pour le maintien de l'observance. Elle a également permis le partage d'informations essentielles pour la bonne prise en charge des patients transplantés rénaux et la

présentation de l'outil « clé USB patient-pharmacien » dont les patients greffés du rein au CHU de Nantes, bénéficieront dans un futur relativement proche.

Cette formation, par le pas fait vers l'officine, veut désacraliser la relation entre le service de transplantation et les officinaux et mettre en place un vrai lien entre les professionnels de santé.

3.3.2 Contenu de la formation

Cette formation a abordé de nombreuses notions concernant la greffe et ses traitements, pour améliorer la prise en charge globale du patient et permettre au pharmacien d'officine de s'impliquer davantage.

La première partie de l'exposé s'est intéressée aux notions générales concernant la transplantation rénale, en insistant sur l'épidémiologie, sur le temps d'attente pour l'obtention d'un greffon et sur le rôle du pharmacien face au don d'organe.

Le mécanisme du rejet, les traitements de la greffe et les stratégies d'immunosuppression ont été développés dans un deuxième temps. La toxicité des anti-rejets, ainsi que les nombreuses interactions médicamenteuses les impliquant, ont également été abordées.

Les résultats de la transplantation rénale, en ce qui concerne l'amélioration de la fonction rénale et de la qualité de vie, ainsi que la baisse de mortalité, ont été exposés pour insister sur l'idée que la greffe est le meilleur traitement de l'IRC. Dans la suite de l'exposé, le suivi du patient transplanté et les complications pouvant survenir ont été abordés.

Un point rapide a été réalisé sur le contenu du programme d'ETP proposé aux patients transplantés rénaux, par le service de néphrologie du CHU de Nantes.

L'exposé s'est ensuite intéressé au pharmacien d'officine et au rôle qu'il peut jouer auprès de son patient. L'importance de l'observance a été rappelée, ainsi que l'intérêt de l'officinal pour l'assurer. La création d'un dossier pharmaceutique pour ces patients a été encouragée. Le souhait des néphrologues et de la Société Française de Transplantation (SFT), concernant la non substitution des anti-rejets, a été expliqué et a permis l'ouverture d'un débat avec les participants, qui ont compris la méfiance des médecins entourant les génériques des immunosuppresseurs. Des conseils pratiques pour améliorer la prise en charge officinale ont été prodigués notamment en ce qui concerne l'usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens et la protection solaire.

La dernière partie de l'exposé a permis de présenter l'outil « clé USB patient-pharmacien » dans un objectif multiple : prévenir de la distribution prochaine de l'outil à tous les patients transplantés du rein au CHU de Nantes et connaître l'avis des pharmaciens, quant à cette démarche de partage d'informations, à cette initiative qui veut les impliquer davantage dans la prise en charge du patient et à l'intérêt qu'ils portent à l'outil.

A la fin de l'exposé, un temps d'échange a permis de débattre avec les participants, autour du thème de la greffe et de l'accompagnement du patient.

Un dossier d'information visant à aider le pharmacien dans sa prise en charge des patients transplantés a été distribué. Il contient notamment :

- un tableau récapitulant les principales interactions médicamenteuses avec les immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus et mycophénolate) ;
- la fiche « CAT pour la prise des anti-rejets en cas d'oubli ou vomissement ».

3.3.3 Evaluation de la formation

Un questionnaire de satisfaction (Annexe 7) a été élaboré pour évaluer l'intérêt du thème de la formation, son contenu, l'initiative souhaitant impliquer davantage le pharmacien dans le parcours de soins du patient transplanté et l'intérêt porté à l'outil « clé USB patient-pharmacien ». Ce questionnaire a également permis au pharmacien d'exprimer ces idées sur le rôle qu'il pense pouvoir jouer auprès du patient transplanté.

Treize pharmaciens d'officine faisant partie du réseau Forum Santé® ont participé à la soirée de formation ; neuf d'entre eux exercent en Loire-Atlantique et quatre en Maine et Loire. Tous ont dans leur patientèle des transplantés rénaux. Deux pharmaciens du service de pharmacologie clinique du CHU de Nantes étaient également présents.

Les questionnaires de satisfaction ont été récupérés pour l'analyse, à la fin de la formation.

Le thème de cette formation portant sur la transplantation rénale a particulièrement intéressé, puisque les quinze participants l'ont approuvé. Le contenu les a également

tous convaincu. Des commentaires comme « clair, précis, adapté au conseil officinal » ou « balayage complet de la problématique » ont été émis par les participants.

L'organisation de la soirée par Forum Santé® les a satisfaits.

Un des objectifs de cette soirée de formation était d'évaluer leur motivation quant au fait de s'impliquer davantage auprès des patients transplantés ; tous sont unanimes à ce sujet et souhaitent devenir des acteurs plus importants dans cette prise en charge.

La formation a permis de leur exposer le projet « clé USB patient-pharmacien », pour les prévenir de sa sortie prochaine, mais également pour connaître leur ressenti sur cet outil. En effet, leurs remarques sont à prendre en compte pour éventuellement l'améliorer avant sa distribution, l'objectif étant d'obtenir l'outil le plus adapté à leur pratique.

La « clé USB patient-pharmacien » leur paraît à tous intéressante pour améliorer la prise en charge du patient transplanté rénal. L'accès à une interface qui leur est dédiée via une clé USB leur paraît judicieux et facilement utilisable à l'officine. Une participante aurait souhaité une démonstration ; une autre souligne que pour prendre le temps de bien explorer le contenu de la clé, il sera sans doute nécessaire de demander au patient de la déposer à l'officine et de venir la chercher plus tard.

L'ensemble des données véhiculées par l'outil leur a été exposé et semble leur convenir. Un participant souhaiterait que l'outil contienne des informations sur les autres greffes d'organes.

Tous sont intéressés pour l'expérimenter à l'officine et ont laissé leurs coordonnées. Ils seront donc contactés par le service, pour obtenir les noms de leurs patients et proposer à ceux-ci de bénéficier de l'outil.

A la fin du questionnaire, certains participants ont laissé des commentaires sur la formation ou l'outil, comme « Enfin un partage du dossier médical du patient ! », « Lien ville-hôpital à favoriser, ce projet en est la clé ! », « Exposé très intéressant, remarquable implication et motivation, que de professionnalisme ! ».

Ces réactions sont vraiment encourageantes et montre que ces officinaux sont demandeurs de formation sur ce thème et ont envie de s'impliquer davantage auprès des patients transplantés rénaux.

3.4 Développement d'un outil informatique

3.4.1 « Clé USB patient-pharmacien »

3.4.1.1 Principe de l'outil

Une clé USB a été développée dans le cadre de cette thèse d'exercice. Il s'agit d'un outil d'information pour le patient et son pharmacien, d'un outil de communication entre l'officinal et le service de transplantation, mais également d'un outil de partage d'informations médicales.

La création de cet outil a été déclarée au service informatique du CHU de Nantes. Celui-ci donnera son aval pour le lancement de l'expérimentation, à l'obtention d'un récépissé d'enregistrement de la modification engendrée par ce nouvel outil, sur l'autorisation préalable obtenu par le logiciel DIVAT®, par la CNIL.

La « clé USB patient-pharmacien » a été conçue à partir de la clé USB utilisée dans le protocole TELEGRAFT®; Pascal Daguin, informaticien dans le service de transplantation, a rajouté l'interface pharmacien à la clé préexistante. Elle est vierge de toutes informations et permet la connexion à deux interfaces particulières du logiciel DIVAT-INTEGRALIS : une est destinée au patient, l'autre au pharmacien d'officine. Comme l'outil est programmé par le logiciel exploité par le service de néphrologie du CHU de Nantes, il ne pourra être utilisé que pour les patients greffés et dont le suivi est réalisé à Nantes.

L'interface patient est accessible via un code à quatre chiffres, à partir de tous postes connectés à Internet.

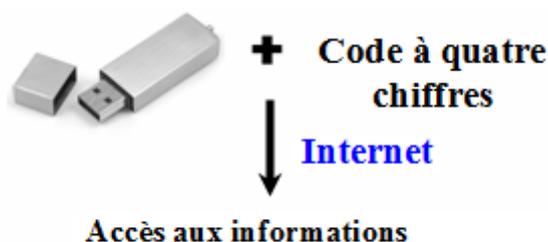


Figure 9 : Explication du fonctionnement de la clé USB pour l'interface patient

L'interface du pharmacien d'officine sera accessible par la reconnaissance de sa carte de professionnel de santé (CPS) pour des raisons de sécurisation de données.

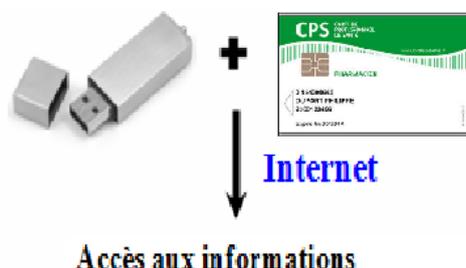


Figure 10 : Explication du fonctionnement de la clé USB pour l'interface pharmacien

Les données médicales transmises via l'outil clé USB, le sont, dans un souci de prise en charge globale du patient. Selon l'article L. 1110-4 du code de la santé publique, les professionnels de santé peuvent échanger des informations relatives à un même patient, sauf opposition de sa part, afin d'assurer la continuité des soins ou de déterminer la meilleure prise en charge.

Comme toutes données médicales, ces informations sont soumises au secret professionnel pour le pharmacien et les membres de son équipe. Cette notion est par ailleurs rappelée dans la charte d'utilisation que doit signer le pharmacien.

3.4.1.2 Contenu de l'interface patient

Les stages effectués dans le service, du mois de Septembre au mois de Novembre 2012 et durant l'été 2013, m'ont permis d'élaborer les documents, de mettre en forme les interfaces et de sélectionner les premiers patients. La clé prototype a été finalisée en Septembre 2014.

Cette interface se compose de nombreuses icônes permettant au patient d'accéder simplement à des outils facilitant sa prise en charge.

Parmi ces outils, on retrouve :

- des informations sur les signes d'alerte ;
- un programme de gestion des rendez-vous avec le service ;
- un système de demande de rendez-vous avec certains membres de l'équipe d'ETP (psychologue, diététicienne, néphrologue, assistante sociale) ;
- un plan de prise imprimable ;

- un récapitulatif de l'évolution de données cliniques et biologiques ;
- des informations concernant le dosage des anti-rejets et l'adaptation posologique qui en découle ;
- des tests ludiques concernant la dépendance au tabac et la prise de tension ;
- etc.

Le contenu de l'interface patient permet de renforcer le lien avec l'équipe de transplantation, et de délivrer des informations essentielles pour assurer la bonne prise en charge du patient.

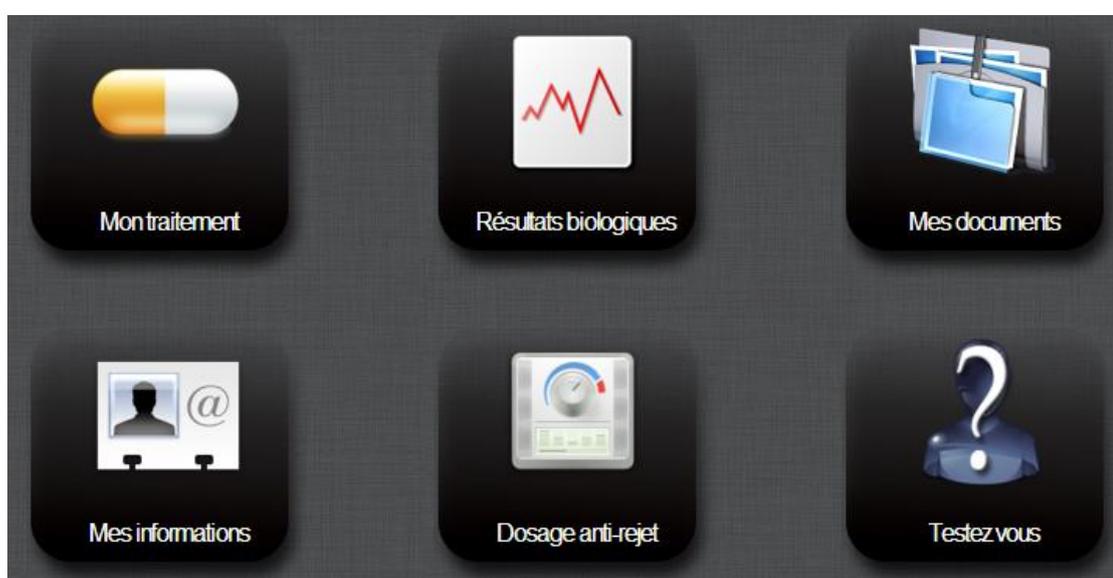


Figure 11 : Vue de l'interface patient

3.4.1.3 Contenu de l'interface pharmacien

Le contenu, le visuel et l'organisation de l'interface ont été pensés par Lucie Estevez, Julien Mahé, Aurélie Meurette et Pascal Daguin, et réalisés par ce dernier. Le contenu de l'outil découle des documents élaborés par les externes en pharmacie et validés par le docteur Aurélie Meurette, néphrologue au CHU de Nantes et par le docteur Dominique Navas, pharmacien au CHU de Nantes.

Le visuel de l'interface pharmacien est présenté par la figure 12.

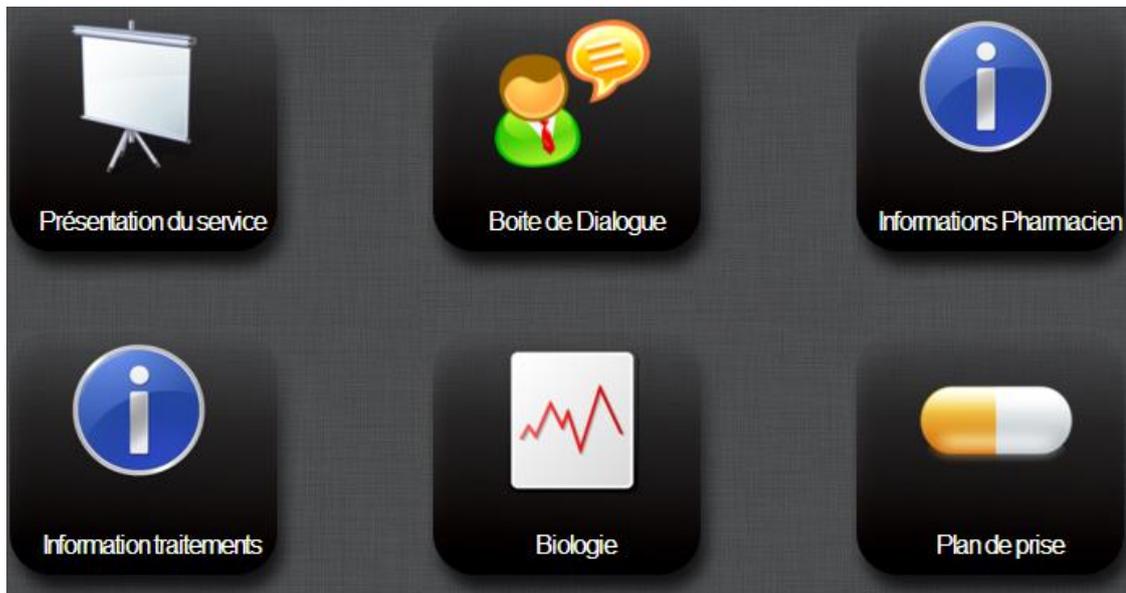


Figure 12 : Vue de l'interface pharmacien

Le pharmacien accède alors à de nombreuses données :

➤ Données informatives

Des informations concernant la greffe, son traitement et de nombreuses recommandations sont consultables et imprimables en cliquant sur les icônes « Présentation du service », « Informations pharmacien » ou « Informations traitements ».

Ainsi, on retrouve en choisissant l'icône « Présentation du service » :

- un document présentant l'outil ;
- une présentation du service de transplantation rénale du CHU de Nantes ;
- un courrier de transmission destiné aux officinaux.

En cliquant sur l'icône « Informations Pharmacien », on retrouve :

- des documents concernant la protection solaire et les produits interdits (aliment, produit de phytothérapie et automédication) ;
- des informations concernant la substitution des immunosuppresseurs (accompagnées des recommandations de la SFT) ;
- un document expliquant le principe de la greffe ;
- un document expliquant le suivi à la sortie de l'hôpital ;

- un document sur les signes d'alerte ;
- un document expliquant la CAT en cas de rupture d'approvisionnement des anti-rejets ou des anti-infectieux.

En choisissant l'icône « Informations traitements », le pharmacien aura accès :

- à des fiches sur les médicaments de la greffe ;
- à des tableaux récapitulant les interactions médicamenteuses avec les immunosuppresseurs (Annexe 5) ;
- à un document expliquant la CAT en cas d'oubli des immunosuppresseurs ou de vomissements (Annexe 3).

➤ Données du patient

Le pharmacien va avoir accès à un certain nombre de données nouvelles concernant son patient, extraites de son dossier médical, via le logiciel DIVAT-INTEGRALIS®. Ces informations sont partagées avec le pharmacien pour améliorer et sécuriser la prise en charge. Elles sont accessibles en cliquant sur l'icône « Biologie » (figure 13).

Parmi celles-ci, on retrouve des données cliniques et biologiques, comme :

- la courbe d'évolution du poids, de la diurèse ;
- la courbe d'évolution de la tension ;
- la courbe d'évolution de la créatinine ;
- les valeurs du potassium, des bicarbonates ;
- l'évolution des globules blancs, et de l'hémoglobine ;
- etc.



Figure 13 : Vue de l'icône Biologie

➤ Messagerie

Une messagerie a été créée pour permettre une communication entre le pharmacien d'officine et l'équipe de transplantation. Elle permet d'envoyer des commentaires, des questions ou des remarques. La saisie de la date de délivrance des traitements est recommandée pour s'assurer de la bonne observance des patients. Des messages bloquants sont également envisagés ; ils concerneraient principalement le conseil de produits de protection solaire et le conseil de médicaments antalgiques.

Il est prévu que les messages des pharmaciens soient envoyés sur une boîte mail, consultée par les externes en pharmacie. En fonction du contenu du message, les externes pourront directement répondre aux pharmaciens (via leur adresse mail), noter les informations importantes sur le dossier médical informatique du patient ou transmettre l'information aux membres de l'équipe de transplantation.

➤ Plan de prise

Le pharmacien aura accès à un plan de prise imprimable correspondant à la dernière ordonnance du service. Les plans de prise sont très utilisés pendant le programme d'ETP ; les patients y sont habitués et attachés, par l'aide apportée pour l'organisation dans la prise médicamenteuse (Figure 14).

Famille	Médicaments		 Matin	 Midi	 Soir
Anti-infectieux	Bactrim Fort (Triméthoprim/Sulfaméthoxazole)		1 comprimé(s)		
	Colimycine (Colistine)		2M UI		
Protection de l'estomac	Mopral 20 (Oméprazole)				1 comprimé(s)
Traitement immunosuppresseur	CellCept (Mycophénolate Mofétil)	 	500 mg	250 mg	500 mg
	Prograf (Tacrolimus)	 	0.5 mg		0.5 mg
Traitement lié à la maladie rénale	Kayexalate (Polystyrène sulfonate de sodium)		1/2 cm		
Autre	Climaston			1 comprimé(s)	
	Créon 25 000		2 comprimé(s)	2 comprimé(s)	3 comprimé(s)
	Myolastan				1 comprimé(s)
	Voriconazole (ATU)		2 comprimé(s)		2 comprimé(s)
Conseils					
Bactrim Fort	A prendre <u>au cours du repas</u>				
Mopral 20	- Médicament à prendre le soir pour une meilleure efficacité. - Ne pas croquer, ni écraser le comprimé.				
CellCept	- A prendre AU COURS du repas (afin de limiter les troubles digestifs) - Prendre le médicament TOUJOURS de la même façon - Respecter un intervalle de 11 à 13h entre deux prises				
Prograf	- A prendre avant le repas - Respecter un intervalle de 11 à 13h entre deux prises - <u>Le jour de la consultation</u> : prendre les gélules après la prise de sang				
Kayexalate	Le Kayexalate doit être mit en suspension dans un peu d'eau. L'ajout de sucre vanillé ou de sirop est possible, mais pas la mise en suspension dans un jus de fruit (teneur élevée en potassium).				

Figure 14 : Exemple de plan de prise informatisé

3.5 Perspectives

Outre le développement de l'outil informatique, cette thèse devait expérimenter la clef USB auprès d'un échantillon de patients et de pharmaciens d'officine. Cependant la « clé USB patient-pharmacien » permet au pharmacien d'accéder à certaines

données du dossier médical du patient via un serveur web sous la responsabilité du CHU de Nantes. L'accès à ces données est donc soumis à l'obtention d'autorisations. Le service informatique du CHU a été informé par mail de l'élaboration de cet outil et de la volonté de l'exploiter. Il s'est alors prononcé en n'autorisant l'expérimentation de l'outil, qu'à la réception d'un récépissé d'enregistrement de la modification de l'autorisation obtenu par la base DIVAT-INTEGRALIS® par la CNIL. Le service informatique du CHU considère que l'extension permettant aux pharmaciens d'avoir accès à leur interface n'entre pas dans le cadre de l'autorisation de la CNIL, obtenue par le logiciel DIVAT-INTEGRALIS®. Une demande de modification de déclaration CNIL, a donc été adressée aux services compétents.

C'est pour cela que le travail réalisé au cours de cette thèse s'est attaché essentiellement à la formation et au développement de l'outil mais n'a pas pu malheureusement, être expérimenté.

La « clé USB patient-pharmacien » pourra, néanmoins être utilisée, dès que les autorisations auront été délivrées, par les organismes compétents. En effet, la « clé USB patient-pharmacien » est fonctionnelle, et peut rapidement être délivrée aux patients. Des lettres d'informations ont été rédigées à destination des patients (Annexe 8) et des pharmaciens (Annexe 9), pour exposer le contenu de l'outil et ce qu'il peut apporter dans l'amélioration de la prise en charge des patients transplantés. Deux chartes d'utilisations, nécessaires pour l'utilisation de l'outil par les patients (Annexe 10) et les pharmaciens (Annexe 11) ont également été élaborées. Deux questionnaires d'évaluation de l'outil « clé USB patient-pharmacien » ont été créés, pour les patients (Annexe 12) et les pharmaciens (Annexe 13), pour permettre l'amélioration de l'outil suite à la phase d'évaluation.

En outre, le vendredi 28 février 2014, un rendez-vous a eu lieu avec Mme Isabelle Nicolleau, présidente de Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens (CROP) des Pays de la Loire, qui a vivement encouragé le projet. En effet, cet outil permet une coopération plus importante entre le pharmacien et le service de soins et fournit des données du dossier médical du patient ; l'avis consultatif du Conseil de l'Ordre paraissait donc important.

En parallèle, des patients greffés du rein au CHU de Nantes, ont été contactés pour participer à l'expérimentation. Le projet leur a été exposé pour qu'ils puissent choisir d'y participer ou non. Une fois leur accord obtenu, leurs pharmacies ont été contactées par téléphone, pour convenir d'un rendez-vous pour leur présenter l'outil et obtenir leur participation. Au cours de l'entretien, le pharmacien a, bien entendu, eu la possibilité de refuser de participer à l'expérimentation.

Globalement la présentation de ce projet auprès des patients et des pharmaciens a été bien perçue mais certaines remarques ou certains refus sont des éléments importants à prendre en compte pour la poursuite de l'expérimentation :

→ Causes de refus des patients

Au total vingt-six patients ont été contactés pour participer au projet. Le recrutement des patients s'est fait en deux étapes : la première a eu lieu en septembre-octobre 2014 et concernait des patients greffés depuis plus d'un an, la seconde a eu lieu en novembre-décembre 2014 et s'intéressait à des patients greffés plus récemment.

Parmi les quinze patients approchés lors de la première phase, quatre ont refusé de participer. Une patiente explique son refus par le fait qu'elle n'a pas de pharmacie attitrée ; le nomadisme pharmaceutique aurait rendu l'expérimentation difficile. Le second a refusé parce que l'informatique ne l'intéresse pas. Le troisième patient a décliné à cause de son lourd passé d'hospitalisation. Le quatrième a exprimé un manque d'intérêt pour l'outil.

Parmi les onze patients de la deuxième phase, quatre se sont dits intéressés. Parmi ceux qui ont refusé, trois expliquent leur choix par une peur de la difficulté informatique. Une personne estime que les consultations et les ateliers prennent beaucoup de temps et « ne veut pas se compliquer d'autre chose ». Une patiente estime que le programme d'ETP lui a appris suffisamment. Deux ont refusé sans donner d'explication.

→ Causes de refus des pharmaciens

Les pharmaciens des patients souhaitant participer à l'étude ont été contactés pour présenter le projet. Pour les patients de la première phase de recrutement, trois des dix officinaux contactés ont accepté un rendez-vous. Les autres ont refusé par téléphone. Un pharmacien a souligné le peu d'intérêt porté au projet et a reproché le procédé visant à recruter le patient, pour ensuite contacter le pharmacien. Un autre a

préféré refuser car il craignait que la sécurisation des données médicales ne soit pas suffisante. Un pharmacien a décliné car il considère que son patient gère bien son traitement. Un pharmacien m'a posé de nombreuses questions sur les traitements, les effets secondaires, mais a décliné la proposition de peur de compliquer sa pratique quotidienne. Deux des trois pharmaciens visités ont accepté de participer au projet et semblent avoir apprécié la démarche visant à leur donner un outil pour améliorer leur prise en charge du patient. Le troisième pharmacien visité, a refusé de participer pour des raisons techniques ; les ordinateurs de son officine sont agencés en réseau ne laissant qu'un port USB disponible. Trois pharmacies des patients de la deuxième phase de recrutement ont été contactées par téléphone. Deux ont accepté un rendez-vous et souhaitent participer à l'étude. Lors de ces rencontres, les pharmaciens ont exprimé un vif intérêt et ont encouragé la démarche visant à les inclure davantage dans la prise en charge du patient. La troisième pharmacie a été difficile à joindre et n'avait que peu de temps à accorder au projet ; elle n'a donc pas été visitée.

La clé USB a été testée dans une pharmacie d'officine grâce à une clé prototype. Ce test a révélé la nécessité de télécharger le logiciel Java® sur le poste utilisé. Ce point peut être un frein à l'utilisation de la clé USB par les pharmaciens, qui peuvent y voir un danger pour leur système informatique.

Conclusion

La revue de la littérature réalisée dans le cadre de cette thèse d'exercice montre que le pharmacien est un acteur essentiel pour la prise en charge globale du patient transplanté ; cette idée est renforcée par l'importance des traitements pour la survie de la greffe et par les nombreuses contraintes associées à la prise de ces médicaments.

Le travail ici réalisé s'inscrit dans le cadre de la loi HPST qui encourage les coopérations entre les professionnels de santé et le lien ville-hôpital. Une coopération entre le service de Néphrologie du CHU de Nantes et le réseau officinal a été mise en œuvre pour optimiser la prise en charge du patient greffé rénal, par la réalisation d'une formation pour les officinaux et par le développement de la « clé USB patient-pharmacien ».

La formation a montré que les pharmaciens d'officine souhaitent mieux connaître la transplantation rénale et ses traitements pour améliorer la prise en charge de leurs patients. La « clé USB patient-pharmacien » les intéresse car elle leur fournit de nombreuses données concernant la greffe et sa prise en charge. Elle permet également le partage d'informations médicales extraites du dossier médical du patient et favorise la communication avec le service de transplantation. Cet outil a pour objectif de diminuer l'iatrogénie induite par les traitements de la transplantation rénale mais aussi d'améliorer l'observance du patient transplanté. L'enthousiasme concernant l'outil est également dû au pas fait par le service de transplantation, à destination du pharmacien, qui est alors considéré comme un acteur essentiel dans la prise en charge du transplanté rénal. L'outil « clé USB patient-pharmacien » n'a pas pu être expérimenté, puisque les autorisations nécessaires n'ont pas encore été obtenues. Il est néanmoins prêt à être utilisé et sera mis en fonction dès que cela sera possible.

Le travail réalisé et les retours des pharmaciens encouragent les membres de l'équipe de transplantation à persévérer dans cette démarche visant à impliquer davantage les professionnels de santé exerçant en ville. Maintenant que le programme d'ETP de transplantation rénale semble bien organisé et efficace, la mise en œuvre d'un lien ville-hôpital à destination des professionnels de santé exerçant en ville (pharmaciens dans un premier temps, médecins généralistes ensuite) semble être le prochain défi vers lequel se dirige le service de transplantation du CHU de Nantes ; cette thèse en est le préambule.

Bibliographie

- [1] JUNGERS P, JOLY D, MAN N.K et al. L'insuffisance rénale chronique : Prévention et traitement. 4^{ème} édition. Paris : médecine sciences publications. 2011. 320p
- [2] Haute Autorité de Santé. Maladie rénale chronique de l'adulte. Guide du parcours de soins. Février 2012. Dernière consultation le 04/05/2015.
- [3] Agence de la biomédecine. Registre français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique. Rapport annuel 2013. Disponible sur : <http://www.agence-biomedecine.fr/Le-programme-REIN>. Dernière consultation le 04/05/2015.
- [4] Haute Autorité de Santé. Dosage de la créatininémie, évaluation du débit de filtration glomérulaire et rapport albuminurie/créatininurie dans le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique. Note de cadrage. Mai 2011. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-06/creatinine_document_de_cadrage_2011-06-23_11-42-53_469.pdf. Dernière consultation le 04/05/2015.
- [5] Haute Autorité de Santé, Agence de la Biomédecine. Evaluation médico-économique des stratégies de prise en charge de l'insuffisance rénale en France. Note de cadrage. Septembre 2010. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/note_cadrage_irct_vf.pdf. Dernière consultation le 04/05/2015.
- [6] Kuss R. Histoire de la transplantation rénale. Prog Urol 1996 ; 6 : 677-82.
- [7] Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. Instruction DGOS/R3/DSS/MCGR n°2012-52 du 27 janvier 2012 relative au programme de gestion du risque sur l'insuffisance rénale chronique terminale (GDR-IRCT). Disponible sur : http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2012/12-03/ste_20120003_0100_0038.pdf. Dernière consultation le 04/05/2015.
- [8] Haute Autorité de Santé, Agence de la Biomédecine. Evaluation médico-économique des stratégies de prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale en France. Recommandations en santé publique. Juin 2012. Disponible sur : http://has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-09/argu_irct_volet_greffe_vf.pdf. Dernière consultation le 04/05/2015.
- [9] Savoye E, Tamarelle D, Chalem Y, et al. Survival benefits of kidney transplantation with expanded criteria deceased donors in patients aged 60 years and over. Transplantation. 2007 Dec 27; 84(12): 1618-24.
- [10] Witzke O, Becker G, Franke G, et al. Kidney transplantation improves quality of life. Transplant Proc. 1997 Feb-Mar; 29(1-2): 1569-70.
- [11] Goldsby R, Kindt T, Osborne B. Immunologie. Le cours de Janis Kuby. 4e éd. Paris : Dunod ; 2003. Chapitre 21, Immunologie de la transplantation. p517-535.

- [12] BALSSA L, BITTARD H, KLEINCLAUSS F et al. Immunosuppression en transplantation rénale. Prog Urol, 2011, 21, 4, 250-253.
- [13] Anglicheau D, Zuber J, Martinez F et al. Transplantation rénale : réalisation et complications. Néphrologie. 2007 ; 18-065-E-10 :1-19.
- [14] Ministère des affaires sociales, de la santé, et du droit des femmes. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit Thymoglobuline®. Mise à jour le 20/11/2013. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62850870&typedoc=R#>. Dernière consultation le 11/11/2014.
- [15] Résumé des caractéristiques du produit Simulect®. Disponible sur : http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120706123815/anx_123815_fr.pdf. Dernière consultation le : 11/11/2014.
- [16] Nashan B, Moore R, Amlot PL, Schmidt AG, et al. Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. Lancet. 1997;350:1193-8
- [17] ABRAMOWICZ D, WISSING K.M, BROEDERS N. Stratégies d'immunosuppression en transplantation rénale au début du troisième millénaire. Actualités néphrologiques. 2000, p. 99-113
- [18] Ministère des affaires sociales, de la santé, et du droit des femmes. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit Imurel®. Mise à jour le 10/09/2013. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64204250&typedoc=R>. Dernière consultation le 11/11/2014.
- [19] ROCHE. Résumé des caractéristiques du produit Cellcept®. Mise à jour le 06/09/2013. Disponible sur : http://www.roche.fr/content/dam/corporate/roche_fr/doc/Produits/Cellcept/CELL_C500CP_250713rcp.pdf. Dernière consultation le 11/11/2014.
- [20] ANSM. Résumé des caractéristiques du produit Myfortic®. Mise à jour le 11/04/2013. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0224055.htm>. Dernière consultation le 11/11/2014.
- [21] Chrousos G. Corticoïdes et antagonistes corticosurrénaux. In : Katzung G. Pharmacologie fondamentale et clinique. 9^e éd. Piccin ; 2006. p 641-660.
- [22] Lake D, Briggs D, Akporiaye E. Immunopharmacologie. In : Katzung G. Pharmacologie fondamentale et clinique. 9^e éd. Piccin ; 2006. p 925-951.
- [23] ANSM. Résumé des caractéristiques du produit Néoral®. Mise à jour le 27/06/2014. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67194943&typedoc=R>. Dernière consultation le 17/11/2014.

[24] ANSM. Résumé des caractéristiques du produit Prograf®. Mis à jour le 07/08/2014. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61217812&typedoc=R>. Dernière consultation le 17/11/2014.

[25] Dutta S, Ahmad Y. The efficacy and safety of tacrolimus in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2011 Dec; 3(6):283-91.

[26] Astellas Pharma. Résumé des caractéristiques du produit Advagraf®. Disponible sur : http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130218125486/anx_125486_fr.pdf. Dernière consultation le 17/11/2014.

[27] Thervet E, Zuber J, Sberro R, Canaud G et al. Immunosuppressive treatments: mechanisms of action and clinical use. *Nephrol Ther*. 2011 Dec; 7(7): 566-81.

[28] Pfizer. Résumé des caractéristiques du produit Rapamune®. Mis à jour le 01/03/2013. Disponible sur : <https://medicaments.pfizer.fr/medicaments/documents/rapamune/rcp/FRA%20004%20RAPA%20SmPC%2001March2013.pdf>. Dernière consultation le 20/11/2014.

[29] Ministère des affaires sociales et de la santé. Base de données publiques des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit Certican®. Mis à jour le 23/02/2015. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60658711&typedoc=R>. Dernière consultation le 04/05/2015.

[30] Bohra R, Schöning W, Klawitter J, et al. Everolimus and sirolimus in combination with cyclosporine have different effects on renal metabolism in the rat. *PLoS One*. 2012; 7(10):e48063.

[31] Bristol Meyer Squibb. Résumé des caractéristiques du produit Nulojix®. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002098/WC500108355.pdf. Dernière consultation le 04/05/2015.

[32] VANRENTREGHEM Y. Néphrotoxicité des traitements immunosuppresseurs utilisés en transplantation rénale. *Actualités néphrologiques*. 2001, p259-266

[33] HAS. Suivi ambulatoire du transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation. *Recommandations*. Novembre 2007.

[34] Moal MC. Tumeurs solides après une transplantation rénale. *Néphro Ther*, 2008, 4 (suppl.3) : S214-S217

[35] Caillard S, Inhoff O, Moulin B. La transplantation des patients à risques cardiovasculaires. *Néphrol Thé*, 2008, 4 (suppl 3): S218-S222

[36] SATTERTHWAITTE R, ASWAD S, SUNGA V, et al. Incidence of new-onset hypercholesterolemia in renal transplant patient treated with FK506 or cyclosporine. *Transplantation*, 1998,65, p446-449.

- [37] La Revue Prescrire Décembre 2011/Tome 31 N°338 (Supplément Interactions médicamenteuses). Chapitre 10-1 sur les patients greffés. p188-201.
- [38] La Revue Prescrire Décembre 2011/Tome 31 N°338 (Supplément Interactions médicamenteuses). Chapitre 18-1-3 sur les corticoïdes. p311-315.
- [39] Thériaque. Résumé des caractéristiques du produit SOLUPRED®. Disponible sur : <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=1839>. Dernière consultation le : 10/12/2013.
- [40] La Revue Prescrire Décembre 2011/Tome 31 N°338 (Supplément Interactions médicamenteuses). Une démarche pour éviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses. p11-13.
- [41] Milicevic M, Grosch S, Weekers L, et al. L'observance thérapeutique en transplantation rénale. Revue médicale de Liège. 2010 ; 65 :5-6 :386-390.
- [42] Laederach-hofmann K, Bunzel B. Noncompliance in organ transplant recipients: a literature review. Gen Hosp Psychiatry. 2000 Nov-Dec; 22(6), 412-424.
- [43] Dharancy S, Giral M, Tetaz R, et al. Adherence with immunosuppressive treatment after transplantation: results from the French trial PREDICT. Clin Transplant. 2012 May-Jun; 26(3):E293-9.
- [44] Butler JA, Roderick P, Mullee M, Mason JC, Peveler RC. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. Transplantation. 2004 Mar 15;77(5):769-76.
- [45] Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. Plaquette d'information grand public. Loi HPST : une ambition nécessaire pour préserver notre système de santé.
- [46] Institut de Recherche et de Documentation en Economie de la Santé. Loi Bachelot Hôpital, Patients, Santé et Territoire. Mise à jour en Décembre 2012.
- [47] Convention nationale organisant les rapports entre pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie. Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025804248>. Dernière consultation le 01/05/2015.
- [48] Site Légifrance. Loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. Article 36. Disponible sur : <http://legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020879475&categorieLien=id#JORFARTI000020879483>. Dernière consultation le 01/05/2015.
- [49] Site Légifrance. 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. Disponible sur : <http://legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020879475&categorieLien=id#JORFARTI000020879483>. Dernière consultation le 01/05/2015.

[50] Haute Autorité de Santé. Coopération entre les professionnels de santé : Guide méthodologique tome 2 : Elaboration d'un protocole de coopération. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_980069/fr/cooperation-entre-professionnels-de-sante-elaboration-dun-protocole-de-cooperation-article-51-de-la-loi-hpst. Dernière consultation le 01/05/2015.

[51] OMS. Therapeutic Patient Education – Continuing Education Programmes for Health Care Providers in the field of Chronic Disease, 1996.

[52] SAOUT, CHARBONNEL, BERTRAND, "Pour une politique nationale d'éducation thérapeutique du patient". Rapport présenté en septembre 2008 au Ministre de la Santé.

[53] Site Légifrance. Loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. Article 84. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do;jsessionid=41046E5C3E254A014BE1FD5700FCCEED.tpdila15v_1?idArticle=JORFARTI000020879791&cidTexte=JORFTEXT000020879475&dateTexte=29990101&categorieLien=id. Dernière consultation le 01/05/2015.

[54] HAS. Education thérapeutique du patient. Définition, finalités, organisation. Juin 2007. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_604959. Dernière consultation le 01/05/2015.

[55] HAS. Guide méthodologique. Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques. Juin 2007

[56] García-Cárdenas V, Sabater-Hernández D, Kenny P, Martínez-Martínez F, Faus MJ, Benrimoj SI. Effect of a pharmacist intervention on asthma control. A cluster randomised trial. *Respir Med.* 2013 Sep; 107(9):1346-1355

[57] Mangiapane S, Schulz M, Mühlig S, Ihle P, Schubert I, Waldmann HC. Community pharmacy-based pharmaceutical care for asthma patients. *Ann Pharmacother.* 2005 Nov; 39(11):1817-1822

[58] Saini B, Krass I, Armour C. Development, implementation, and evaluation of a community pharmacy-based asthma care model. *Ann Pharmacother.* 2004 Nov; 38(11):1954-60.

[59] Mitchell B, Armour C, Lee M, Song YJ, Stewart K, Peterson G, Hughes J, Smith L, Krass I. Diabetes Medication Assistance Service: the pharmacist's role in supporting patient self-management of type 2 diabetes (T2DM) in Australia. *Patient Educ Couns.* 2011 Jun; 83(3):288-94.

[60] Ali M, Schifano F, Robinson P, Phillips G, Doherty L, Melnick P, Laming L, Sinclair A, Dhillon S. Impact of community pharmacy diabetes monitoring and education programme on diabetes management: a randomized controlled study. *Diabet Med.* 2012 Sep; 29(9):e326-333.

- [61] Sharma S, Kc B, Alrasheedy AA, Kaundinnyayana A, Khanal A. Impact of community pharmacy-based educational intervention on patients with hypertension in Western Nepal. *Australas Med J*. 2014 Jul 31; 7(7):304-313.
- [62] Robinson JD, Segal R, Lopez LM, Doty RE. Impact of a pharmaceutical care intervention on blood pressure control in a chain pharmacy practice. *Ann Pharmacother*. 2010 Jan; 44(1):88-96.
- [63] Petkova VB. Education for arthritis patients: a community pharmacy based pilot project. *Pharm Pract (Granada)*. 2009 Apr;7(2):88-93. Epub 2009 Mar 15.
- [64] Paulino EI, Bouvy ML, Gastelurrutia MA, et al. Drug related problems identified by European community pharmacists in patients discharged from hospital. *Pharm World Sci*. 2004 Dec;26(6):353-60.
- [65] Nicolas A, Eickhoff C, Griese N, Schulz M. Drug-related problems in prescribed medicines in Germany at the time of dispensing. *Int J Clin Pharm*. 2013 Jun;35(3):476-82. doi: 10.1007/s11096-013-9769-9. Epub 2013 Apr 20.
- [66] Lewinski D, Wind S, Belgardt C, Plate V, Behles C, Schweim HG. Prevalence and safety-relevance of drug-related problems in German community pharmacies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010 Feb;19(2):141-9.
- [67] Huysmans K, De Wulf I, Foulon V, De Loof H, Steurbaut S, Boussery K, De Vriese C, Lacour V, Van Hees T, De Meyer GR. [Drug related problems in Belgian community pharmacies]. *J Pharm Belg*. 2014 Mar;(1):4-15. French.
- [68] Kempen TG, van de Steeg-van Gompel CH, Hoogland P et al. Large scale implementation of clinical medication reviews in Dutch community pharmacies: drug-related problems and interventions. *Int J Clin Pharm*. 2014 Jun;36(3):630-5. doi: 10.1007/s11096-014-9947-4. Epub 2014 Apr 16.
- [69] Via-Sosa MA, Lopes N, March M. Effectiveness of a drug dosing service provided by community pharmacists in polymedicated elderly patients with renal impairment- a comparative study. *BMC Fam Pract*. 2013 Jul 13;14:96. doi: 10.1186/1471-2296-14-96.
- [70] Chisholm MA, et al. Impact of clinical pharmacy services on renal transplant patients' compliance with immunosuppressive medications. *Clin Transplant*. 2001 Oct;15(5):330-6.
- [71] Stemer G, Lemmens-Gruber R. Clinical pharmacy services and solid organ transplantation: a literature review. *Pharm World Sci*. 2010 Feb;32(1):7-18. doi: 10.1007/s11096-009-9351-7.
- [72] Wang HY, Chan AL, Chen MT, Liao CH, Tian YF. Effects of pharmaceutical care intervention by clinical pharmacists in renal transplant clinics. *Transplant Proc*. 2008 Sep;40(7):2319-23.

[73] Chisholm MA, Mulloy LL, Jagadeesan M, Martin BC, DiPiro JT. Effect of clinical pharmacy services on the blood pressure of African-American renal transplant patients. *Ethn Dis.* 2002 Summer;12(3):392-7.

[74] Lalonde L, Normandeau M, Lamarre D, et al. Evaluation of a training and communication-network nephrology program for community pharmacists. *Pharm World Sci.* 2008 Dec;30(6):924-33

[75] Legris MÈ, Séguin NC, Desforges K et al. Pharmacist Web-based training program on medication use in chronic kidney disease patients: impact on knowledge, skills, and satisfaction. *J Contin Educ Health Prof.* 2011 Summer;31(3):140-50. doi: 10.1002/chp.20119.

Liste des annexes

Annexe 1 : Exemple de plan de prise

Annexe 2 : Fiches médicaments

Annexe 3 : Conduite à tenir pour la prise des anti-rejets en cas d'oubli ou de vomissement

Annexe 4 : Fiche « Médicaments et aliments déconseillés »

Annexe 5 : Tableau récapitulatif des principales interactions médicamenteuses avec les immunosuppresseurs (exemple du mycophénolate)

Annexe 6 : Questionnaire d'évaluation du dossier de transmission pour les pharmaciens d'officine

Annexe 7 : Questionnaire d'évaluation de la formation

Annexe 8 : Lettre d'information patient concernant la « clé USB patient-pharmacien »

Annexe 9 : Lettre d'information pharmacien concernant la « clé USB patient-pharmacien »

Annexe 10 : Charte d'utilisation patient de la « clé USB patient-pharmacien »

Annexe 11 : Charte d'utilisation pharmacien de la « clé USB patient-pharmacien »

Annexe 12 : Questionnaire de satisfaction patient de la « clé USB patient-pharmacien »

Annexe 13 : Questionnaire de satisfaction pharmacien de la « clé USB patient-pharmacien »

Annexe 1 : Exemple de plan de prise

PLAN DE PRISE

Nom :



Date :

	Médicament	<i>Avant petit déjeuner</i>	Petit déjeuner 	<i>Matinée</i>	Déjeuner 	<i>Après-midi</i>	Dîner 	<i>Soir</i>	Conseils de prise 
PRÉVENTION DU REJET	PROGRAF	1 prise (3mg) avant petit déjeuner		Intervalle de 11 à 13h		1 prise (2,5 mg) avant dîner			Le jour de la consultation : prendre les gélules après la prise de sang
	CELLCEPT 500 mg		2 comprimés	Intervalle de 11 à 13h			2 comprimés		
PRÉVENTION DES INFECTIONS	BACTRIM FORTE (= cotrimoxazole)				1 comprimé				Lundi, mercredi, vendredi
	FUNGIZONE			1 càc en bain de bouche 15min après petit-déjeuner		1 càc en bain de bouche 15min après déjeuner		1 càc en bain de bouche 15min après dîner	* càc=cuillère à café * faire un bain de bouche puis avaler
PROTECTION DE L'ESTOMAC	INEXIUM 20 mg (= ésoméprazole)						1 comprimé		
SUPPLÉMENTATION	LEDERFOLINE 25 mg				1 comprimé				Mardi, jeudi et samedi
TRANSIT	TRANSIPEG				2 sachets			Si besoin	

- Pas de **pamplemousse** quelle qu'en soit la forme (fruit, jus,...)
- Pas de **millepertuis** (tisane,...)
- Se protéger du **soleil**
- Pas d'**anti-inflammatoire** non stéroïdien par voie orale

Les médicaments immunosuppresseurs ADVAGRAF® (tacrolimus à libération prolongée)



La Dénomination Commune Internationale :

Tacrolimus (à libération prolongée) est la molécule active du médicament. ADVAGRAF® est le nom commercial. Il existe sous forme de gélules à libération prolongée à 0,5mg; 1mg; 3mg et 5mg.

A quoi ça sert ? Comment ça marche ?

Ce médicament va aider mon organisme à « accepter » l'organe transplanté en abaissant les défenses immunitaires. On parle de médicament « anti-rejet » ou immunosuppresseur.

Quand et comment prendre mon traitement ?

L'essentiel est de ne pas oublier mon traitement. Une seule prise par jour, de préférence le matin.

- Pour une meilleure efficacité, je prends mon médicament 1 heure avant ou 2 à 3 heures après le repas et ce 1 fois par jour.
- J'avale les gélules avec de l'eau.
- Je dois sortir les gélules de leur plaquette juste avant la prise.
- **Le jour de la consultation : je ne prends pas la dose du matin, je viens avec en consultation et je la prends après la prise de sang.**

Que faire si j'ai oublié une prise ou si je vomis ?

Je ne double pas la dose pour compenser l'oubli.

- Si je me rends compte de l'oubli dans les 12 heures qui suivent l'heure de prise habituelle : je prends la dose et je ne décale pas l'heure de la prochaine prise.
- Si l'oubli est supérieur à 12 heures : je saute la prise et je prends la suivante à l'heure habituelle.
- Si je vomis dans la 1/2 heure suivant une prise, je reprends une dose.

Les effets indésirables :

Ce médicament est généralement bien toléré. Néanmoins, peuvent survenir :

- Des tremblements
- Des diarrhées
- Un diabète
- Une toxicité rénale : pour cette raison, le taux du médicament dans le sang est contrôlé à chaque consultation et la dose est modifiée si besoin.

Si je suis inquiet ou gêné j'en parle en consultation ou je demande conseil à mon pharmacien.

Que dois-je savoir ?

- Le tacrolimus est un médicament immunosuppresseur, qui en abaissant mes défenses immunitaires, m'expose à un risque d'infection. Il existe aussi un risque de développer des cancers et il s'agit avant tout de cancers de la peau. Je dois donc limiter mon exposition au soleil et aux rayons UV et utiliser une crème solaire à indice de protection élevé.
- Médicaments et aliments à éviter car ils modifient les taux sanguins du tacrolimus:
 - Les produits à base de millepertuis (médicaments de phytothérapie)
 - Le pamplemousse sous toutes ses formes (fruit, jus, confiture...)
- Si je voyage :
 - Avant de partir, je n'oublie pas d'emporter mon traitement et mon ordonnance valide.
 - Il est impossible de me vacciner contre la fièvre jaune si je prends ce médicament, comme pour tout médicament immunosuppresseur. Je ne pourrai donc pas me rendre dans certains pays (Afrique surtout).

Conservation des médicaments :

Je conserve mon médicament dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

Si je désire une grossesse :

Le tacrolimus peut être poursuivi pendant une grossesse.

Les médicaments immunosuppresseurs CELLCEPT® / MYFORTIC® (Mycophénolate)



La Dénomination Commune Internationale :

Mycophénolate est la molécule active du médicament. Cellcept® et Myfortic® sont les noms commerciaux.

Le Cellcept® existe sous forme de gélules à 250 mg, de comprimés à 500 mg et de poudre pour suspension buvable (peu utilisée).

Le Myfortic® existe en gélules de 180 et 360 mg.

A quoi ça sert ? Comment ça marche ?

Ce médicament va aider mon organisme à "accepter" l'organe transplanté en abaissant les défenses immunitaires. On parle de médicament "anti-rejet" ou immunosuppresseur.

Quand et comment prendre mon traitement ?

- Le médicament est pris 2 fois par jour, matin et soir.
- L'alimentation n'a pas d'influence sur l'efficacité de mon traitement.
- Ne pas faire manipuler les comprimés sans précaution à une femme enceinte ou ayant un désir de grossesse.

Que faire si j'ai oublié une prise ou si je vomis ?

Je ne double pas la dose pour compenser l'oubli.

- Si je me rends compte de l'oubli dans les 6 heures qui suivent l'heure de prise habituelle : je prends la dose et je ne décale pas l'heure de la prochaine prise.
- Si l'oubli est supérieur à 6 heures : je saute la prise et je prends la suivante à l'heure habituelle.
- Si je vomis dans la 1/2 heure suivant une prise, je reprends une dose.

Les effets indésirables :

- L'effet indésirable principal est le survenue de diarrhées, parfois abondantes, pouvant exposer à une déshydratation. Devant toute diarrhée, il est important de boire suffisamment pour ne pas perdre de poids. Il faut en parler au médecin car si la diarrhée persiste, il peut être nécessaire d'arrêter le médicament. Je peux prendre le Cellcept® pendant le repas pour améliorer la tolérance digestive.
- Des douleurs abdominales, nausées et vomissements peuvent aussi survenir.

Si je suis inquiet ou gêné j'en parle en consultation ou je demande conseil à mon pharmacien.

Que dois-je savoir ?

- Le mycophénolate est un médicament immunosuppresseur, qui en abaissant mes défenses immunitaires, m'expose à un risque d'infection. Il existe aussi un risque de développer des cancers et il s'agit avant tout de cancers de la peau. Je dois donc limiter mon exposition au soleil et aux rayons UV et utiliser une crème solaire à indice de protection élevé.
- Médicaments et aliments à éviter car ils modifient les taux sanguins du mycophénolate :
 - Les produits à base de millepertuis (médicaments de phytothérapie)
 - Le pamplemousse sous toutes ses formes (fruit, jus, confiture...)
- Si je voyage :
 - Avant de partir, je n'oublie pas d'emporter mon traitement et mon ordonnance valide.
 - Il est impossible de me vacciner contre la fièvre jaune si je prends ce médicament, comme pour tout médicament immunosuppresseur. Je ne pourrai donc pas me rendre dans certains pays (Afrique surtout).

Conservation des médicaments :

Je conserve mes gélules, mes comprimés à une température ne dépassant pas 30°C et à l'abri de la lumière.

Si je désire une grossesse :

Le mycophénolate est fortement déconseillé durant une grossesse car il entraîne des avortements spontanés et des malformations du fœtus, et ce dès les premières semaines de la grossesse.

Si vous envisagez une grossesse, vous devez impérativement en parler à votre médecin avant l'arrêt de votre contraception car le traitement de votre maladie devra être modifié.

MES MEDICAMENTS ANTI-REJET : CONDUITE A TENIR SI :

OUBLI DE PRISE

Pour **CELLCEPT® - PROGRAF®** :

Si je me rends compte de l'oubli **dans les 6 premières heures** après ma prise habituelle :

→ **PRISE DE LA DOSE HABITUELLE** le plus tôt possible

Si je me rends compte de l'oubli **au-delà des 6 premières heures** après ma prise habituelle :

→ **PAS DE PRISE DE LA DOSE**

→ Prendre la dose suivante aux horaires habituels **sans jamais la doubler**

VOMISSEMENTS

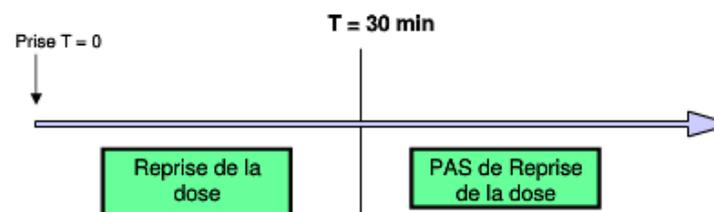
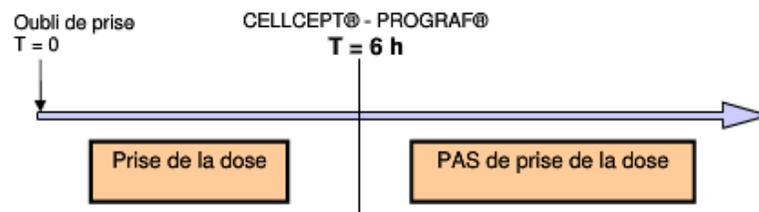
Si je vomis **dans les 30 minutes** après la prise de mon traitement anti-rejet

→ **REPRISE DE LA DOSE HABITUELLE** et surveillance

Si je vomis **au-delà de 30 minutes** après la prise de mon traitement anti-rejet

→ **PAS DE PRISE D'UNE NOUVELLE DOSE**

→ Prendre la dose suivante aux horaires habituels **sans jamais la doubler**



MÉDICAMENTS ET ALIMENTS DÉCONSEILLÉS APRES UNE GREFFE RÉNALE et/ou PANCREATIQUE

MÉDICAMENTS TOXIQUES POUR LE REIN

Anti-inflammatoires non stéroïdiens par voie orale → FORTEMENT DÉCONSEILLÉS

Disponibles **en vente libre** dans les pharmacies → vous renseigner auprès de votre pharmacien lors de l'achat d'un médicament anti-douleur, anti-inflammatoire ou contre la fièvre.

- **Aspirine à forte dose (activité anti-inflammatoire)** : ACTRON[®], ALKA SELTZER[®], ASPIRINE DU RHONE[®], ASPIRINE LFR[®], ASPIRINE MMF[®], ASPIRINE PH8[®], ASPIRINE RCA[®], ASPIRINE UPSA[®], ASPEGIC[®] (à forte dose), ASPIRINE VIT C OBERLIN[®], ASPRO[®], ASPROACCEL[®], CEPHYL[®] (BOIRON), ISOFEBRIL[®], METASPIRINE[®], NOVACETOL[®], SEDASPIR[®], UPFEN[®]
- **Ibuprofène** : ADVIL[®], ADVILCAPS[®], ADVILEFF[®], ADVILTAB[®], ANTARENE[®], ERGIX[®] DOULEUR ET FIEVRE, IBUPROFENE GENERIQUE[®] (200 et 400), IBUTABS[®], INTRALGIS[®], GELUFENE[®], HEMAGENE TAILLEUR[®], NUREFLEX[®], NUROFEN[®], NUROFEN RHUME[®], NUROFENFEM[®], NUROFENFLASH[®], NUROFENPRO[®], NUROFENTABS[®], RHINADVIL[®], RHINADVILTAB[®], RHINUREFLEX[®], SPEDIFEN[®], SPIFEN[®]
- **Indométacine** : INDO PAED[®], INDOCIN[®]
- **Dexkétoprofène** : KETESSE[®]
- **Kétoprofène** : TOPREC[®]

Ces médicaments sont toxiques pour le rein, ils sont donc **fortement déconseillés** après une transplantation rénale.

En cas de douleur ou de fièvre, **il est conseillé de prendre du Paracétamol** (ALGODOL[®], CLARADOL[®], DAFALGAN[®], DOLIPRANE[®], DOLOKO[®], EFFERALGAN[®], PANADOL[®], PARACETAMOL[®], PARALYOC[®] par exemple).

→ La dose maximale est 1g toutes les 6h (4g par jour).

Dans le doute, ne pas utiliser un médicament de votre armoire à pharmacie qui vous aurait été prescrit antérieurement.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens par voie locale → UTILISER AVEC PRÉCAUTIONS

Certains des médicaments précédents existent sous forme de gel ou de pommade en vente libre en pharmacie :

- **Ibuprofène** : ADVIL GEL[®], ANTARENE GEL[®], CLIPTOL GEL[®], DOLGIT CREME[®], IBUPROFENE GENERIQUE GEL[®], IBUTOP[®], INTRALGIS GEL[®], NUROFEN GEL[®], TIBURON GEL[®]
- **Diclofénac** : COMPRALFENE GEL[®], DICLOFENAC GENERIQUE GEL[®], DISPADOL GEL[®], FLECTOR GEL ET TISSUGEL (EMPLATRE)[®], TENDOL GEL[®], TEVALGIESPRAY PULV FL[®], VOLTARENACTIGO[®], VOLTARENE EMULGEL[®], VOLTARENPLAST EMLATRE[®], XENID GEL[®]
- **Acide Niflumique** : NIFLUGEL GEL[®]

Ils peuvent être prescrits ou conseillés en pharmacie pour traiter des entorses, des douleurs articulaires...

Leur **utilisation n'est pas déconseillée** mais elle **doit être signalée à votre médecin** lors de la consultation car leur application peut entraîner de légères modifications de la créatinine. Ils sont à utiliser sur de courtes périodes uniquement à faible dose.

Le SYNTHOL[®], INONGAN[®], REPARIL[®], DERMEOL[®], BAUME CUROMAL[®] ne contiennent pas d'anti-inflammatoire et peuvent donc être utilisés.

ALIMENTS CONTRE INDIQUES AVEC LES MÉDICAMENTS ANTI-REJET

- Le **pamplemousse sous toutes ses formes (fruit, jus, sirop, tisane...)** ne doit pas être consommé car il augmente la toxicité des médicaments anti-rejets.
- Il faut également être vigilant aux salades de fruit, jus multi-fruits qui peuvent contenir du pamplemousse. Seuls les produits contenant un arôme **artificiel** de pamplemousse peuvent être consommés.
- Le **millepertuis**, utilisé dans les dépressions légères ou certains troubles de l'humeur (gélules vendues notamment en pharmacie, solutions buvables, tisanes) est **fortement déconseillé car il réduit l'efficacité des anti-rejets**.

Réalisé par les externes en pharmacie

MAJ du 12/11/2012

Validé par Dominique Navas, pharmacien

Annexe 5 : Tableau récapitulatif des principales interactions médicamenteuses avec les immunosuppresseurs
(Exemple du mycophénolate)

1



institut
transplantation
urologie
néphrologie
INSERM - UMR 1064

LISTE DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

AVEC LE

MYCOPHENOLATE

Mycophénolate mofétil - Cellcept®

Mycophénolate sodique - Myfortic®



CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE DE NANTES

Quatre niveaux de contrainte sont définis :

Contre-indication	Elle revêt un caractère absolu et ne doit pas être transgressée
Association déconseillée	Elle doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque, et impose une surveillance étroite du patient.
Précaution d'emploi	C'est le cas le plus fréquent. L'association est possible dès lors que sont respectées, notamment en début de traitement, les recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction (adaptation posologique, renforcement de la surveillance clinique, biologique, ECG, etc...).
A prendre en compte	Le risque d'interaction médicamenteuse existe, et correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables. Aucune recommandation pratique ne peut être proposée. Il revient au médecin d'évaluer l'opportunité de l'association.

MOLECULE	MECANISME DE L'INTERACTION	NIVEAU DE CONTRAINTE	CONDUITE A TENIR
Pénicilline A : amoxicilline, ampicilline, ticarcilline	Diminution des concentrations de l'acide mycophénolique d'environ un tiers, avec risque potentiel de baisse d'efficacité.	Prendre en compte	
IPP : ésoméprazole, lansoprazole, oméprazole, pantoprazole, rabéprazole	Diminution des concentrations de l'acide mycophénolique d'environ un tiers, avec risque potentiel de baisse d'efficacité.	Prendre en compte	
Fluoroquinolone : ciprofloxacine, énoxacine, lévofloxacine, loméfloxacine, moxifloxacine, norfloxacine, ofloxacine, péfloxacine	Diminution des concentrations de l'acide mycophénolique d'environ un tiers, avec risque potentiel de baisse d'efficacité.	Prendre en compte	
VACCINS			
Vaccin vivant atténué : BCG, fièvre jaune, varicelle, oreillons, rougeole, rubéole	Risque de maladie généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets âgés déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente.	Contre indication	Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe
Vaccin inactivé : grippe, DTP, coqueluche, Haemophilus, méningocoque, papillomavirus, hépatites, pneumocoque	Risque d'inefficacité de la vaccination.	Prendre en compte	Vaccinations à réaliser dans un délai minimum de 6 mois après la greffe.
Globulines antilymphocytaires	Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération	Prendre en compte	

SOURCES :

[1] Thériaque, disponible sur www.theriaque.org, dernière consultation avril 2013[2] Thésaurus – ANSM, disponible sur <http://ansm.sante.fr>, dernière consultation avril 2013

[3] Haut Conseil de la Santé Publique – Avis relatif aux recommandations vaccinales spécifiques des personnes immunodéprimées ou aseptiques (16 février 2012)

Annexe 6: Questionnaire d'évaluation du dossier de transmission pour les pharmaciens d'officine

Mme Nathalie Houmeau
Secrétariat ETP
Service de néphrologie
Immeuble Jean Monnet
30 boulevard Jean Monnet
44093 Nantes

QUESTIONNAIRE D'ÉVALUATION

Nous espérons que ce guide sur la transplantation rénale permettra une bonne coordination ville-hôpital. Certains points pourront sûrement être améliorés par la suite. Merci de remplir ce court questionnaire d'évaluation et de le renvoyer au secrétariat des greffes, dans l'enveloppe ci-jointe.

1) Quel est selon vous le meilleur moyen de vous faire parvenir ce livret ?

- mail..... oui non
- courrier..... oui non
- fax..... oui non
- directement remis par votre patient..... oui non
- disponible sur le site du CHU oui non

2) Jugez-vous utile et adapté ce livret pour les pharmaciens d'officines ?

3) Ce livret vous permet-il de répondre à toutes les attentes de votre patient ?

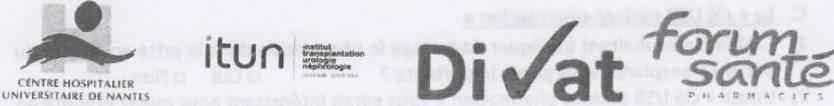
4) Si non : quelles informations pourraient être ajoutées au livret ?

5) Les patients font-ils la démarche d'acheter de l'écran solaire et de consommer des antalgiques de type paracétamol uniquement ?

6) Avez-vous des remarques particulières à nous faire parvenir ?

Tampon de la pharmacie

Annexe 7 : Questionnaire d'évaluation de la formation



Questionnaire de satisfaction

Soirée de formation « Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients transplantés rénaux » du 2 juin 2015

Nom, Prénom :

Pharmacie :

A. La formation

1) Le thème de la formation vous a intéressé ? Oui Non

2) La soirée de formation a-t-elle répondu à vos attentes ? Oui Non
Si non, pourquoi ?

3) L'exposé des intervenants était clair selon vous ? Oui Non
Si non, pourquoi ?

4) Pensez-vous que les informations développées vous permettront de mieux prendre en charge vos patients transplantés ? Oui Non

5) Certaines informations n'ont pas été suffisamment développées ? Oui Non
Si oui, lesquelles ?

B. Organisation de la soirée

L'organisation de la soirée vous convient ? Oui Non
Si non, pourquoi ?

C. La « clé USB patient-pharmacien »

- 1) L'initiative souhaitant impliquer davantage le pharmacien dans la prise en charge du patient transplanté vous paraît importante ? Oui Non
- 2) L'outil « clé USB patient-pharmacien » vous paraît intéressant pour mieux prendre en charge le patient transplanté ? Oui Non
- Si non, pourquoi ?

- 3) Le principe d'une clé USB permettant l'accès à une interface pour le pharmacien vous paraît être un moyen judicieux et facilement utilisable à l'officine ? Oui Non
- Si non, pourquoi ?

- 4) Le contenu de la « clé USB patient-pharmacien » est intéressant selon vous :
- Les informations sur les traitements Oui Non
 - Les informations sur les interactions médicamenteuses Oui Non
 - La messagerie avec le service Oui Non
 - L'accès aux données biologiques et cliniques du patient Oui Non
 - Le plan de prise imprimable Oui Non
- 5) Y a-t-il d'autres informations dont vous pourriez avoir besoin dans votre pratique quotidienne ? Oui Non
- Si oui, lesquelles ?

- 6) Seriez-vous intéressé pour l'expérimenter à l'officine ? Oui Non
- Si oui, quelles sont vos coordonnées ?

Des remarques particulières ?

Annexe 8 : Lettre d'information patient concernant la « clé USB patient-pharmacien »



**CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE DE NANTES**

INSTITUT de TRANSPLANTATION - UROLOGIE - NEPHROLOGIE (ITUN)
SERVICE de NEPHROLOGIE et IMMUNOLOGIE CLINIQUE

Chef de Service : Pr. Maryvonne HOURMANT

Praticiens Hospitaliers
Pr Gilles BLANCHO
Pr Jacques DANTAL
Pr Fadi FAKHOURI
Pr Magali GIRAL-CLASSE
Dr Diego CANTAROVICH
Dr Catherine DELCROIX
Dr Frédéric LAVAINNE
Dr Marie LINO
Dr Aurélie MEURETTE

Assistants Chef de Clinique
Dr Grégoire COUVRAT DESVERGNES
Dr Claire GARANDEAU
Dr Maxime TOUZOT

Médecins Vacataires
Pr Régis JOSIEN
Dr Bénédicte HODEMON-CORNE
Dr Dan HRISTEA
Dr Sophie OZENNE

Correspondant Néphrologie Pédiatrique
Dr Gwenaelle ROUSSEY-KESSLER
Dr Emma ALLAIN-LAUNAY

Secrétariat Consultations
Tél. 02 40 08 74 53
Fax. 02 40 08 46 60

Secrétariat Hospitalisation
Tél. 02 40 08 73 51 - Fax. 02 40 08 77 83

Secrétariat des Greffes
Tél. 02 40 08 74 52
Cadre de Santé : Daphnée GUILBOT
Tél. 02.40.08.74.70

Hospitalisation
Tél. 02 40 08 74 71 ou 02 40 08 74 72
Fax. 02 40 08 44 64
Cadre de Santé : Marie-Hélène LEROUX
Tél. 02.40.08.74.70

Soins Intensifs
Tél. 02 40 08 74 76 - Fax. 02 40 08 74 79
Cadre de Santé : Daphnée GUILBOT
Tél. 02.40.08.74.70

Hémodialyse Aiguë
Tél. 02 40 08 74 75

Psychologue
Isabelle ERAUD - Tél. 02 40 08 77 76

Unité d'Hémodialyse Chronique (U.H.C.) - HOTEL-DIEU - RCB
Médecin Responsable : Dr. C. DELCROIX
Tél. 02 40 08 49 15
Cadre de Santé : Magali SAUVETRE Secrétaire
Tél. 02 40 08 49 11 - Fax. 02 40 08 49 19

Cadre Supérieur de Santé
Ludovic BILLARD
Tél. 02 40 08 32 96

Coordination Hospitalière Des Prélèvements
Tél. 02 40 08 74 47 - Fax. 02 40 08 74 48

Inserm-U643
Tél. 02 40 08 74 10 - Fax. 02 40 08 74 11

Grefe donneur vivant
Lydie LERAT - Tél. 02 40 08 75 04

Assistants Recherche Clinique
Tél. 02 40 08 75 04

Madame, Monsieur,

Vous avez été greffé par l'Institut Transplantation Urologie Néphrologie (ITUN) du CHU de Nantes.
Actuellement, peu de contacts existent entre le service de greffes et les autres professionnels de santé qui collaborent à votre suivi.

Nous mettons à votre disposition une clé USB personnelle, à deux interfaces : une vous est dédiée, l'autre concerne votre pharmacien.

Naviguer sur votre interface vous permettra d'obtenir des informations concernant votre traitement et des outils pouvant vous aider à votre suivi et à la gestion des médicaments.

Cette clé a également pour but d'impliquer votre pharmacien au cœur de votre prise en charge. De nombreuses raisons expliquent cette volonté :

- le pharmacien est le spécialiste du médicament, et est de ce fait, le plus à même pour vous accompagner au quotidien, dans la gestion de vos traitements.
- il est le seul à recueillir l'ensemble des prescriptions émanant des médecins que vous consultez, et peut de ce fait, détecter les interactions médicamenteuses.
- il est également le professionnel de santé, le plus facilement accessible, et ce, sans rendez-vous, et peut vous conseiller ou vous orienter en cas de soucis.

L'objectif est donc de sécuriser votre prise en charge médicamenteuse, en vous donnant les informations essentielles, et en intégrant votre pharmacien d'officine, à la prise en charge.

Il trouvera, par exemple, en navigant sur l'interface qui lui est dédié :

- de nombreuses informations concernant votre traitement ;
- ses modalités de prise ;
- certains de vos résultats biologiques (ceux qui importent par rapport au traitement) ;
- des données concernant les interactions médicamenteuses ;
- une boîte de dialogue lui permettant de communiquer avec le néphrologue.

Cette clé s'utilise sur tous les postes connectés à Internet, que ce soit à votre domicile, ou à la pharmacie. L'accès aux interfaces « pharmacien » et « patient », est soumis à deux codes chiffrés, remis par le service. Certaines données de votre dossier médical informatique (logiciel DIVAT/INTEGRALIS) sont extraites, et apparaissent sur la clé, par le biais d'Internet. Parmi celles-ci, on retrouve notamment, votre prescription actualisée et certaines données biologiques.

La clé a pour objectif de se généraliser à l'ensemble des patients. Elle est à l'heure actuelle, en phase test, n'hésitez pas à nous transmettre vos remarques pour que nous puissions l'améliorer. Des questionnaires de satisfaction vous seront remis.

Cordialement,
L'équipe de transplantation

HOTEL-DIEU – Immeuble Jean Monnet – 30, bd Jean Monnet – 44093 NANTES CEDEX 1

Annexe 9 : Lettre d'information pharmacien concernant la « clé USB patient-pharmacien »



**CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE DE NANTES**

INSTITUT de TRANSPLANTATION - UROLOGIE - NEPHROLOGIE (ITUN)
SERVICE de NEPHROLOGIE et IMMUNOLOGIE CLINIQUE

Chef de Service : Pr. Maryvonne HOURMANT

Praticiens Hospitaliers
Pr Gilles BLANCHO
Pr Jacques DANTAL
Pr Fadi FAKHOURI
Pr Magali GIRAL-CLASSE
Dr Diego CANTAROVICH
Dr Catherine DELCROIX
Dr Frédéric LAVAINNE
Dr Marie LINO
Dr Aurélie MEURETTE

Assistants Chef de Clinique
Dr Grégoire COUVRAT DESVERGNES
Dr Claire GARANDEAU
Dr Maxime TOUZOT

Médecins Vacataires
Pr Régis JOSIEN
Dr Bénédicte HODEMON-CORNE
Dr Dan HRISTEA
Dr Sophie OZENNE

Correspondant Néphrologie Pédiatrique
Dr Geneviève ROUSSEY-KESSLER
Dr Emma ALLAIN-LAUNAY

Secrétariat Consultations
Tél. 02 40 08 74 53
Fax. 02 40 08 46 60

Secrétariat Hospitalisation
Tél. 02 40 08 75 31 - Fax. 02 40 08 77 83

Secrétariat des Greffes
Tél. 02 40 08 74 52
Cadre de Santé : Daphnée GUILBOT
Tél. 02.40.08.74.70

Hospitalisation
Tél. 02 40 08 74 71 ou 02 40 08 74 72
Fax. 02 40 08 44 64
Cadre de Santé : Marie-Hélène LEROUX
Tél. 02.40.08.74.70

Soins Intensifs
Tél. 02 40 08 74 76 - Fax. 02 40 08 74 79
Cadre de Santé : Daphnée GUILBOT
Tél. 02.40.08.74.70

Hémodialyse Aiguë
Tél. 02 40 08 74 75

Psychologue
Isabelle ERAUD - Tél. 02 40 08 77 76

Unité d'Hémodialyse Chronique (U.H.C.) - HOTEL-DIEU - RCB
Médecin Responsable : Dr. C. DELCROIX
Tél. 02 40 08 49 13
Cadre de Santé : Magali SAUVETRE Secrétaire
Tél. 02 40 08 49 11 - Fax. 02 40 08 49 19

Cadre Supérieur de Santé
Ludovic BILLARD
Tél. 02 40 08 52 96

Coordination Hospitalière Des Prélèvements
Tél. 02 40 08 74 47 - Fax. 02 40 08 74 48

Inserm-U643
Tél. 02 40 08 74 10 - Fax. 02 40 08 74 11

Grefe donneur vivant
Lydie LEKAT - Tél. 02 40 08 75 04

Assistants Recherche Clinique
Tél. 02 40 08 75 04

Madame, Monsieur,

Vous participez à la prise en charge d'un patient greffé rein et/ou pancréas à l'Institut Transplantation Urologie Néphrologie (ITUN) du CHU de Nantes. Actuellement aucun réseau physique n'existe entre le service de greffes et les différents professionnels de santé, qui collaborent au suivi des patients greffés.

Pour lutter contre ce manquement, nous avons remis à votre patient, la clé USB patient-pharmacien. Cet outil a pour but d'impliquer le pharmacien d'office dans la prise en charge du patient, en permettant la continuité des soins. Son objectif est de sécuriser la prise en charge médicamenteuse.

Par l'intermédiaire d'une interface pharmacien et d'une interface patient, la clé USB met à votre disposition et à celle de votre patient, des éléments importants concernant la prise en charge.

Vous trouverez notamment en navigant sur l'interface pharmacien :

- de nombreuses informations concernant les traitements de votre patient ;
- les modalités de prise médicamenteuse ;
- les conduites à tenir en cas d'oubli de prise des antirejets ou en cas de survenue de vomissements ;
- des données concernant les interactions médicamenteuses ;
- une boîte de dialogue vous permettant de communiquer avec le néphrologue (questions, indications concernant l'observance du patient...) ;
- un plan de prise imprimable correspondant à l'ordonnance du patient ;
- de nombreux conseils associés.

Cet outil est utilisable depuis tout poste relié à internet. L'accès à l'interface patient et à l'interface pharmacien sont chacune soumises à un code à quatre chiffres, transmis par le service de transplantation.

Les données concernant votre patient et ses traitements, sont actualisées en permanence puisqu'elles sont reliées au logiciel DIVAT-INTEGRALIS du service de transplantation, contenant le dossier médical de votre patient, par le biais d'Internet.

Cet outil est en phase d'essai mais a pour but d'être généralisé à tous les patients, n'hésitez pas à nous faire remonter vos commentaires, pour que nous l'améliorons.

Cordialement,
L'équipe de Transplantation du CHU de Nantes

HOTEL-DIEU – Immeuble Jean Monnet – 30, bd Jean Monnet – 44093 NANTES CEDEX 1

Annexe 10 : Charte d'utilisation patient de la « clé USB patient-pharmacien »



**CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE DE NANTES**

INSTITUT de TRANSPLANTATION - UROLOGIE - NEPHROLOGIE (ITUN)
SERVICE de NEPHROLOGIE et IMMUNOLOGIE CLINIQUE

Chef de Service : Pr. Maryvonne HOURMANT

Praticiens Hospitaliers
Pr Gilles BLANCHO
Pr Jacques DANTAL
Pr Fadi FAKHOURI
Pr Magali GIRAL-CLASSE
Dr Diego CANTAROVICH
Dr Catherine DELCROIX
Dr Frédéric LAVAINNE
Dr Marie LINO
Dr Aurélie MEURETTE

Assistants Chef de Clinique
Dr Grégoire COUVRAT DESVERGNES
Dr Claire GARANDEAU
Dr Maxime TOUZOT

Médecins Vacataires
Pr Régis JOSIEN
Dr Bénédicte HODEMON-CORNE
Dr Dan HRISTEA
Dr Sophie OZENNE

Correspondant Néphrologie Pédiatrique
Dr Gwenaelle ROUSSEY-KESSLER
Dr Emma ALLAIN-LAUNAY

Secrétariat Consultations
Tél. 02 40 08 74 53
Fax. 02 40 08 46 60

Secrétariat Hospitalisation
Tél. 02 40 08 75 31 - Fax. 02 40 08 77 83

Secrétariat des Greffes
Tél. 02 40 08 74 52
Cadre de Santé : Daphnée GUILBOT
Tél. 02 40 08 74 70

Hospitalisation
Tél. 02 40 08 74 71 ou 02 40 08 74 72
Fax. 02 40 08 44 64
Cadre de Santé : Marie-Hélène LEROUX
Tél. 02 40 08 74 70

Soins Intensifs
Tél. 02 40 08 74 76 - Fax. 02 40 08 74 79
Cadre de Santé : Daphnée GUILBOT
Tél. 02 40 08 74 70

Hémodialyse Aiguë
Tél. 02 40 08 74 75

Psychologue
Isabelle ERAUD - Tél. 02 40 08 77 76

Unité d'Hémodialyse Chronique (U.H.C.) - HOTEL-DIEU - ECB
Médecin Responsable : Dr. C. DELCROIX
Tél. 02 40 08 49 15
Cadre de Santé : Magali SAUVETRE Secrétaire
Tél. 02 40 08 49 11 - Fax. 02 40 08 49 19

Cadre Supérieur de Santé
Ludovic BILLARD
Tél. 02 40 08 32 96

Coordination Hospitalière Des Prélèvements
Tél. 02 40 08 74 47 - Fax. 02 40 08 74 48

Inserm-U643
Tél. 02 40 08 74 10 - Fax. 02 40 08 74 11

Grefe donneur vivant
Lydie LERAT - Tél. 02 40 08 75 04

Assistants Recherche Clinique
Tél. 02 40 08 75 04

CHARTRE DE PARTAGE DE CERTAINES INFORMATIONS DU DOSSIER INFORMATISE DU PATIENT GREFFE

Je soussigné(e)

Patient(e) greffé(e) au CHU de Nantes

Accepte le partage de certaines données de mon dossier médical de greffe, par le biais de la clé USB patient-pharmacien. Cet outil sera uniquement destiné à mon pharmacien, dans le but de sécuriser ma prise en charge médicamenteuse.

Accepte les conditions d'accès au logiciel DIVAT-INTEGRALIS

J'ai été averti que les informations de mon dossier médical font l'objet d'un traitement informatique déclaré à la CNIL (n°891735 réseau 1016618 le 07/09/04). Ces informations font l'objet d'un traitement protégé et leur accès est limité aux soignants en charge du patient ayant signé la charte d'utilisation.

Fait le :
SIGNATURE (précédé de la mention lu et approuvé)

HOTEL-DIEU – Immeuble Jean Monnet – 30, bd Jean Monnet – 44093 NANTES CEDEX 1

Annexe 11 : Charte d'utilisation pharmacien de la « clé USB patient-pharmacien »



**CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE DE NANTES**

INSTITUT de TRANSPLANTATION - UROLOGIE - NEPHROLOGIE (ITUN)
SERVICE de NEPHROLOGIE et IMMUNOLOGIE CLINIQUE

Chef de Service : Pr. Maryvonne HOURMANT

**CHARTRE DE PARTAGE DE DONNEES MEDICALES DANS LE
CADRE DE LA CLE PATIENT-PHARMACIEN**

Praticiens Hospitaliers
Pr Gilles BLANCHO
Pr Jacques DANTAL
Pr Fadi FAKHOURI
Pr Magali GIRAL-CLASSE
Dr Diego CANTAROVICH
Dr Catherine DELCROIX
Dr Frédéric LAVAINNE
Dr Marie LINO
Dr Aurélie MEURETTE

Assistants Chef de Clinique
Dr Grégoire COUVRAT DESVERGNES
Dr Claire GARANDEAU
Dr Maxime TOUZOT

Médecins Vacataires
Pr Régis JOSIEN
Dr Bénédicte HODEMON-CORNE
Dr Dan HRISTEA
Dr Sophie OZENNE

Correspondant Néphrologie Pédiatrique
Dr Gwenaelle ROUSSEY-KESSLER
Dr Emma ALLAIN-LAUNAY

Secrétariat Consultations
Tél. 02 40 08 74 55
Fax. 02 40 08 46 60

Secrétariat Hospitalisation
Tél. 02 40 08 75 31 - Fax. 02 40 08 77 83

Secrétariat des Greffes
Tél. 02 40 08 74 52
Cadre de Santé : Daphnée GUILBOT
Tél. 02.40.08.74.70

Hospitalisation
Tél. 02 40 08 74 71 ou 02 40 08 74 72
Fax. 02 40 08 44 64
Cadre de Santé : Marie-Hélène LEROUX
Tél. 02.40.08.74.70

Soins Intensifs
Tél. 02 40 08 74 76 - Fax. 02 40 08 74 79
Cadre de Santé : Daphnée GUILBOT
Tél. 02.40.08.74.70

Hémodialyse Aiguë
Tél. 02 40 08 74 75

Psychologue
Isabelle EKAUD - Tél. 02 40 08 77 76

Unité d'Hémodialyse Chronique (U.H.C.) - HOTEL-DIEU - RCB
Médecin Responsable : Dr. C. DELCROIX
Tél. 02 40 08 49 15
Cadre de Santé : Magali SAUVETRE Secrétaire
Tél. 02 40 08 49 11 - Fax. 02 40 08 49 19

Cadre Supérieur de Santé
Ludovic BILLARD
Tél. 02 40 08 32 96

Coordination Hospitalière Des Prélèvements
Tél. 02 40 08 74 47 - Fax. 02 40 08 74 48

Inscrm-U643
Tél. 02 40 08 74 10 - Fax. 02 40 08 74 11

Greffe donneur vivant
Lydie LERAT - Tél. 02 40 08 75 04

Assistants Recherche Clinique
Tél. 02 40 08 75 04

Je soussigné(e)

Exerçant à dans la pharmacie

N° d'inscription à l'ordre :

Adresse mail :

Accepte les conditions d'accès à l'interface pharmacien du logiciel **DIVAT-INTEGRALIS** et s'engage à respecter la confidentialité concernant les données médicales du patient.

Le patient a été averti que les informations de son dossier médical font l'objet d'un traitement informatique déclaré à la CNIL (n°891735 réseau 1016618 le 07/09/04). Il a signé un consentement l'avisant de l'informatisation de ces données. Ces informations font l'objet d'un traitement protégé et leur accès est limité aux soignants en charge du patient.

Fait le :
SIGNATURE (précédé de la mention lu et approuvé)

HOTEL-DIEU – Immeuble Jean Monnet – 30, bd Jean Monnet – 44093 NANTES CEDEX 1

Annexe 12 : Questionnaire de satisfaction patient de la « clé USB patient-pharmacien »

**QUESTIONNAIRE DE SATISFACTION PATIENT
PROJET CLE PATIENT-PHARMACIEN**

Vous avez accepté de participer au projet clé patient-pharmacien ; une clé USB a été mise à votre disposition pour votre propre usage et celui de votre pharmacien.

Il est essentiel pour nous de connaître votre avis quant à la facilité d'utilisation de la clé USB, aux informations qu'elle contient, et à son intérêt.

Les informations que vous allez nous donner permettront d'améliorer cet outil qui sera distribué à tous les patients intéressés dans un futur relativement proche.

I) Facilité d'utilisation

Le programme informatique est facile à lancer via la clé.

- Oui
- Non

- Remarques :

Il est facile pour vous de naviguer sur l'interface. Elle vous paraît bien pensée et organisée.

- Oui
- Non

- Remarques :

Commentaires :

II) Le contenu de la clé

Comment évaluez-vous les différentes informations contenues sur la clé ?

(Merci de ne cocher qu'une case par réponse)

	Très satisfaisante	Satisfaisante	Peu Satisfaisant	Pas Satisfaisant
Le répertoire des coordonnées téléphoniques des membres de l'équipe de soins				
Le programme de gestion de rendez-vous				
La messagerie permettant de communiquer avec les membres de l'équipe				
Le suivi de mes résultats biologiques				
Le plan de prise de mes médicaments				
Le suivi du dosage de mes anti-rejets				
Le programme « signes d'alerte »				

Les différentes informations auxquelles vous avez accès via cette clé USB sont-elles compréhensibles pour vous ?

Y a t il des documents que vous voudriez avoir à disposition sur la clé ou des informations qui vous semblent manquer ?

Commentaires :

III) Intérêt de la clé

Notez de 0 à 10 l'intérêt que vous accordez à l'interface patient.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Avez-vous remarqué un changement de votre prise en charge par votre pharmacien depuis que vous avez reçu la clé ?

- Oui
- Non
- Remarques :

Que pensez-vous du fait que votre pharmacien soit davantage impliqué dans votre prise en charge ?

Consulte-t-il la clé :

- A chaque fois que vous le voyez ?
OUI/NON

- Lorsqu'il renouvelle l'ordonnance du service ?
OUI/NON
- Lorsque vous vous faites délivrer une ordonnance émanant d'un autre médecin ?
OUI/NON
- Lorsque vous le consultez pour un conseil ?
OUI/NON

Vous propose-t-il parfois de vous éditer un plan de prise lors de la délivrance de l'ordonnance du service ?
OUI/NON

Commentaires :

Annexe 13 : Questionnaire de satisfaction pharmacien concernant la « clé USB patient -pharmacien »

**QUESTIONNAIRE DE SATISFACTION
PHARMACIEN
PROJET CLE PATIENT-PHARMACIEN**

Votre patient participe au projet clé patient-pharmacien du service de transplantation rénale du CHU de Nantes ; une clé USB lui a été remise.

Une interface de cette clé USB vous est dédiée dans le cadre de la coopération ville-hôpital.

Il est essentiel pour nous de connaître votre avis quant à l'intérêt que vous portez à cet outil, aux informations qu'il vous procure et à sa facilité d'utilisation.

Les informations que vous nous donnerez, permettront d'améliorer cet outil qui sera distribué à tous les patients intéressés dans un futur relativement proche.

I) Intérêt de la clé

D'une manière générale, que pensez-vous de votre participation à cette étude ?

Vous paraît-il important d'intégrer davantage le pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients transplantés rénaux ?

Notez de 0 à 10 :

- l'intérêt que vous accordez à cet outil.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

- l'intérêt que vous accordez aux informations véhiculées.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Votre participation à cette expérimentation, vous a-t-elle permis de :

- de mieux connaître votre patient et ses difficultés au quotidien ;
- de mieux conseiller les patients sous immunosuppresseurs ;
- de réfléchir à la mise en œuvre de l'éducation thérapeutique à l'officine ;
- Autre :

Avez-vous parfois eu des difficultés à utiliser cet outil ?

OUI/NON

Si oui, quelles en sont les causes ? (Manque de temps, pas d'espace de confidentialité, refus du patient, manque d'informations, ...)

II) Le contenu de la clé

Comment évaluez-vous les différentes informations contenues sur la clé ? (Merci de ne cocher qu'une case par réponse)	Très satisfaisante	Satisfaisante	Peu Satisfaisant	Pas Satisfaisant
Le répertoire des coordonnées téléphoniques des membres de l'équipe de soins				
Les informations concernant la greffe				
Les informations concernant la substitution				
Les informations concernant la protection solaire				
Les informations concernant les interdits				
Les informations concernant les signes d'alerte				
Les informations concernant les interactions médicamenteuses				
La messagerie permettant de communiquer avec le néphrologue				
Les résultats biologiques				
Le plan de prise des médicaments				

Y a t il d'autres informations ou documents que vous voudriez avoir à disposition ?

Remarques :

III) Facilité d'utilisation

Le programme informatique vous semble-t-il facile à utiliser ?

L'interface vous parait-elle intuitive ?

Nom - Prénoms : ESTEVEZ Lucie

Titre de la thèse : « Implication du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients transplantés du rein au CHU de Nantes »

Résumé de la thèse :

La transplantation rénale apporte de meilleurs résultats en termes de survie et de qualité de vie que les techniques d'hémodialyse. Néanmoins, le traitement de la greffe et les différentes complications pouvant survenir montrent que le patient transplanté nécessite une attention particulière des professionnels de santé.

La revue de la littérature réalisée montre que le rôle du pharmacien est primordial auprès des patients transplantés rénaux. L'importance de son implication s'explique par la complexité du traitement de la greffe, ses effets indésirables, le risque d'interactions médicamenteuses et par la nécessité d'un bon usage du médicament pour la survie du greffon.

La prise en charge de ces patients est technique et souvent réservée aux services spécialisés. Le pharmacien d'officine a peu de contact avec les autres professionnels de santé, alors que sa disponibilité et ses connaissances en font souvent un des premiers recours du patient. Dans le cadre de la loi HPST, la coopération entre professionnels de santé, et le lien ville-hôpital doivent être développés pour favoriser la prise en charge globale du patient.

L'objectif de cette thèse d'exercice est d'établir une coopération, pour la prise en charge du patient transplanté rénal, entre le service de Néphrologie du CHU de Nantes et le réseau officinal, en développant un outil informatique de communication et de partage d'informations. Cette coopération est subordonnée à la sensibilisation et à l'information des pharmaciens d'officine.

MOTS CLÉS : *TRANSPLANTATION RENALE, PHARMACIEN D'OFFICINE, LIEN VILLE-HOPITAL, COOPERATION ENTRE PROFESSIONNELS DE SANTE*

JURY

PRÉSIDENT : Mr Alain PINEAU, professeur de toxicologie

ASSESEURS : Mme Aurélie MEURETTE, médecin néphrologue, CHU de Nantes
Mr Julien MAHE, pharmacien, service de pharmacologie clinique, CHU de Nantes

Mme Magali GIRAL, professeur de néphrologie, CHU de Nantes

Mr Wilfried DENIS, pharmacien d'officine

Adresse de l'auteur : 12 rue de la Jamaïque, 44600 SAINT-NAZAIRE