

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2014

N° 199

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de PEDIATRIE

par

Caroline FAVENNEC
née le 25/10/1986 à Quimper

Présentée et soutenue publiquement le 06/10/2014

Conversion du tacrolimus en deux prises journalières au tacrolimus en une prise journalière en transplantation rénale pédiatrique : évolution des paramètres pharmacocinétiques, de l'observance et de la satisfaction des patients et considération des pratiques médicales.

Président : Madame le Professeur Christèle GRAS-LE GUEN

Directeur de thèse : Madame le Docteur Gwenaëlle ROUSSEY-KESLER

Membres du jury : Madame le Professeur Magali GIRAL
Madame le Docteur, Maître de conférence, Elise LAUNAY

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier ma directrice de thèse, **le Docteur Gwenaëlle ROUSSEY-KESLER**, pour son aide au cours de l'élaboration de cette thèse, mais également pour son soutien, et ses précieux conseils tout au long de mon internat.

Je remercie également **le Docteur Emma ALLAIN-LAUNAY**, avec qui cela a été un réel plaisir de travailler, et qui a également été un exemple pour moi tout au long de ces années.

Je vous remercie sincèrement toutes les deux de m'avoir transmis votre savoir, et de m'avoir accompagnée pendant ces années d'internat. Merci pour votre disponibilité, votre gentillesse, votre bonne humeur et votre dynamisme ! Vous resterez des modèles à suivre.

Je remercie **le Professeur Christèle GRAS-LE GUEN** d'avoir accepté de présider le jury de thèse. Je vous remercie également d'être présente à nos côtés et de rester à notre écoute tout au long de notre internat.

Je remercie **le Professeur Magali GIRAL** d'avoir accepté d'être présente lors de la soutenance de ma thèse et de venir partager son expérience de la transplantation chez l'adulte.

Je remercie **le Docteur Elise LAUNAY** d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je te remercie aussi sincèrement pour l'aide et les conseils apportés pour la réalisation des statistiques, ainsi que pour l'enseignement de qualité offert aux internes.

Je tiens également à remercier tous les pédiatres des différents services du CHU de Nantes, les médecins de l'équipe de néphrologie adulte de St Nazaire avec une pensée particulière à Zakaria, ainsi que toutes les équipes soignantes, avec qui j'ai eu le plaisir de travailler pendant mon internat. Je vous remercie pour la qualité de la formation et de l'enseignement au quotidien.

Je remercie tous **mes co-internes**, avec qui cela a toujours été un plaisir de travailler.

Je remercie tous **mes amis**, Alizée, Anne-Marine, Sarah & Kelig, Marion & Romain, Lisa, Perrine, Béné & Max, Laurianne, Lorette & Marc, Ali, Marie... et j'en oublie. Malgré la distance pour certains, vous avez toujours été présents.

Enfin, je remercie **ma famille** de m'avoir soutenue dans tous les moments, de joie comme de doutes.

Pour finir, je remercie les enfants, les parents et les pédiatres ayant contribué à la réalisation de ce travail.

SOMMAIRE

ABBREVIATIONS

INTRODUCTION..... 1

PATIENTS, MATERIELS ET METHODES..... 4

1. Critères d'inclusion et d'exclusion..... 4

2. Méthode de recueil.....4

3. Critères de jugement..... 5

3.1. Critère de jugement principal.....5

3.2. Critères de jugements secondaires..... 5

a) Evaluation de l'observance et de la satisfaction des patients..... 5

b) Evaluation des pratiques médicales.....5

4. Statistiques..... 5

RESULTATS..... 7

1. Description de la population.....7

2. Evènements notables sous TAC-TD et ciclosporine.....8

3. Conversion TAC-TD / TAC-OD.....9

4. Evènements notables sous TAC-OD.....10

5. Evaluation de l'observance et de la satisfaction des patients.....13

5. 1. Questionnaires destinés aux patients..... 13

5. 2. Etude de liaison 15

6. Evaluation des pratiques médicales.....16

DISCUSSION..... 18

ANNEXES..... 27

1. Questionnaires patients..... 28

2. Questionnaires médecins..... 30

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... 31

PUBLICATION, *Pediatric Transplantation* 35

ABBREVIATIONS

ABM : Agence de la Biomédecine

Ac : Anticorps

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASC : Aire Sous la Courbe

C₀ : Concentration minimale, taux résiduel

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CMV : CytoMégaloVirus

DIVAT : Donnée Informatisées et VAlidées en Transplantation

DSA : Donor Specific Antibody

EBV : Epstein Barr Virus

EI : Ecart-Interquartile

ELTR : European Liver Transplant Registry

ERA/EDTA : European Renal Association / European Dialysis and Transplantation Association

ESPN : European Society for Paediatric Nephrology

HLA : Human Leucocyte Antigen

ILTS : International Liver Transplantation Society

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

IRT : Insuffisance Rénale Terminale

LP : Libération Prolongée

MMF : Mycophénolate Mofétil

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PBR : Ponction Biopsie Rénale

TAC-OD : Tacrolimus Once-Daily (Advagraf[®])

TAC-TD : Tacrolimus Twice-Daily (Prograf[®])

INTRODUCTION

La transplantation rénale est le traitement de suppléance de choix de l'insuffisance rénale terminale en pédiatrie. De nombreux progrès ont été réalisés ces dernières années en terme de techniques chirurgicales, de thérapeutiques anti-infectieuses et immunosuppressives, d'accès à la greffe, ce qui a permis d'augmenter le nombre de transplantation, d'optimiser la prise en charge des patients et d'améliorer la survie des greffons et le devenir des enfants transplantés. Cependant, malgré toutes ces innovations techniques et ces avancées médicales, les pédiatres restent confrontés à un problème central en transplantation, l'observance médicale.

La mauvaise observance des immunosuppresseurs en transplantation rénale pédiatrique est responsable de rejets aigus tardifs et de pertes de greffons. Elle concerne pourtant un grand nombre d'enfants, jusqu'à 30% selon certaines études, notamment les adolescents, population la plus à risque chez qui la non compliance atteint 70% selon les méthodes d'évaluation utilisées (1-8). Sa fréquence est également plus importante lors de transplantations d'organes « non vitaux » comme les reins pour lesquels nous disposons d'autres techniques de suppléance, que pour d'autres organes comme le foie, le cœur ou les poumons (9, 10). Une méta-analyse de Butler et al. décrit une prévalence du nombre de pertes de greffons jusqu'à sept fois plus élevée chez les patients non-observants, par rapport aux patients observants (11). De nombreux facteurs influençant l'observance ont été identifiés. Une conférence de l'Organisation Mondiale de la Santé de 2003 les classent en 5 grandes catégories : facteurs socio-économiques, liés au patient (notamment l'âge), liés à la pathologie, liés au traitement, et liés aux personnels soignants (12). La connaissance et la reconnaissance de ces facteurs de risque sont importantes, d'une part pour identifier les patients les plus à risque, et d'autre part, pour agir activement sur les facteurs modifiables. L'influence de la polymédication et du nombre de prises journalières des médicaments sur la compliance a été démontrée (13, 14). Une étude de 2010 réalisée lors d'un workshop multidisciplinaire souligne l'importance de saisir toutes les opportunités pour simplifier les traitements et diminuer le nombre de prises et insiste sur l'importance de l'éducation et de la mise en place en collaboration avec chaque patient, de « plans individuels d'observance », qui prennent en compte leurs opinions et leurs croyances (15). D'autre part, s'il est important de mettre en œuvre des moyens pour améliorer l'observance, il est également essentiel d'évaluer ensuite l'impact des mesures prises (16).

Le tacrolimus est un immunosuppresseur de la classe des anti-calcineurines utilisé par de nombreux centres en France en transplantation rénale pédiatrique. Initialement, il n'existait qu'une forme en 2 prises journalières (TAC-TD, *Prograf*®). En 2008, une forme à libération prolongée (LP) en une seule prise journalière (TAC-OD, *Advagraf*®), a été mise sur le marché dans le but d'améliorer l'observance. Cette forme LP ne possède actuellement pas d'autorisation de mise sur le

marché (AMM) en pédiatrie mais est tout de même utilisée dans de nombreux centres de transplantation rénale pédiatrique. Les premières études sur la conversion du TAC-TD pour le TAC-OD à une équivalence de posologie de 1 mg pour 1 mg semblaient très convaincantes, montrant une bioéquivalence entre ces deux molécules, en transplantation rénale et hépatique, adulte et pédiatrique (17-24). Suite à ces résultats, l'Agence Européenne du Médicament et la Société Canadienne de Transplantation ont recommandé d'effectuer une conversion TAC-TD pour TAC-OD à une équivalence de posologie de 1mg pour 1mg. Des études ont également montré un bénéfice du TAC-OD sur l'observance et la qualité de vie, la réduction de certains facteurs de risque cardiovasculaires avec notamment l'amélioration de l'équilibre glycémique, la diminution de la néphrotoxicité du tacrolimus liée à une réduction du pic de concentration maximale avec une amélioration de la fonction rénale, et l'amélioration des symptômes gastro-intestinaux (douleurs abdominales, diarrhées et reflux gastro-œsophagien) (6, 23, 25-35). Sur le plan pharmacologique, le TAC-OD permettait également une diminution de la variation intra-individuelle de l'ASC₀₋₂₄ (Aires Sous la Courbe sur une période de 24 heures, reflet de l'exposition systémique des 24 heures) ce qui est très important pour des molécules à index thérapeutique étroit comme le tacrolimus (36). Il est en effet démontré que les variations intra-individuelles des taux sanguins de tacrolimus augmentent le risque de rejet (37). Une analyse du registre européen des transplantations hépatiques (l'ELTR) présentée en juin 2014 au congrès de la société internationale de transplantation hépatique (l'ILTS) a montré que l'utilisation *de novo* du TAC-OD en transplantation hépatique adulte, améliorait significativement la survie des greffons à 3 ans par rapport au TAC-TD, d'une part grâce à une exposition plus constante au tacrolimus et d'autre part grâce à l'amélioration de l'adhésion au traitement (38). Enfin, sur le plan économique, en améliorant l'observance et en diminuant ainsi le risque de rejet et de perte de greffon, le TAC-OD pourrait diminuer le surcoût engendré par les retours en dialyse.

Devant ces résultats, le service de néphrologie pédiatrique du CHU de Nantes a également proposé le switch TAC-TD / TAC-OD à certains enfants transplantés rénaux à partir de 8 ans afin d'améliorer leur observance. Il s'agissait d'enfants ciblés, avec une prise orale possible sans déconditionner les gélules, et à plus haut risque de mauvaise compliance avec l'entrée dans l'adolescence. Les premières observations cliniques ne semblaient pas être en totale adéquation avec les résultats des études préliminaires. Dans plusieurs cas, une augmentation de posologie était rapidement nécessaire pour obtenir des taux sanguins suffisants et les patients étaient alors exposés à un risque de rejet plus important pendant cette période d'adaptation. Plusieurs études plus récentes ont obtenu des résultats similaires avec une diminution des valeurs des paramètres pharmacocinétiques après conversion 1 mg pour 1mg (36, 39-43). Ces résultats ont amené d'autres

équipes à rechercher les raisons de ces variations et les facteurs potentiels influençant les paramètres pharmacocinétiques du TAC-OD (42-44).

Cette problématique est donc encore aujourd'hui un thème d'actualité en transplantation rénale pédiatrique et soulève de nombreuses questions. Il existe à l'heure actuelle dans la littérature peu d'études de grande ampleur traitant de la conversion du TAC-TD au TAC-OD et son effet sur l'observance en transplantation rénale pédiatrique. Par ailleurs, les études prospectives étudiant les paramètres pharmacocinétiques après la conversion TAC-TD / TAC-OD sur de courtes périodes sont certes indispensables pour obtenir des paramètres précis et fiables mais l'observance des patients inclus dans ces études est très probablement biaisée et meilleure qu'en pratique quotidienne. D'autre part, dans ces études, le TAC-OD n'est pas proposé aux patients les plus suspects de mauvaise observance. En effet, les patients ayant présenté des rejets ou des variations importantes des taux sanguins de tacrolimus sont exclus. Ces études analysent donc un petit nombre de patients sélectionnés qui ne sont pas toujours représentatifs de la population pédiatrique transplantée et sans prise en compte de la satisfaction des patients.

Ainsi, devant des données de la littérature « contradictoires » et nos observations cliniques, nous avons souhaité mener une étude sur l'impact de la conversion TAC-TD / TAC-OD. Nous avons pour cela effectué une étude rétrospective, multicentrique, dans cinq services différents de néphropédiatrie.

L'objectif principal de notre travail était d'évaluer l'impact de la conversion du TAC-TD au TAC-OD sur les paramètres pharmacocinétiques six mois après le switch, notamment sur les modifications de posologie de tacrolimus. Les objectifs secondaires étaient d'une part, d'apprécier l'observance et la satisfaction des patients après la conversion, et d'autre part de considérer les différentes pratiques médicales et l'opinion des pédiatres concernant le TAC-OD plusieurs années après sa mise sur le marché.

PATIENTS, MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique, observationnelle.

1. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les patients transplantés rénaux entre 1992 et 2012, âgés de moins de 18 ans lors de la transplantation, suivis dans les services de néphropédiatrie des CHU de Lyon, Nantes, Robert Debré, Toulouse et Tours, chez qui le TAC-OD avait été introduit en relai du TAC-TD ou de la ciclosporine ont été inclus dans notre étude.

Les patients chez qui le TAC-OD avait été introduit *de novo* en post-greffe immédiat ont été exclus ainsi que les transplantations combinées rein-foie.

2. Méthode de recueil

Les données ont été recueillies rétrospectivement. Nous avons dans un premier temps contacté les néphropédiatres de tous les centres afin de les informer de notre étude et de son but, et de recueillir leur accord pour inclure leurs patients et venir consulter sur place les dossiers. Une première sélection de patients a été faite dans chaque centre à partir de la liste des patients transplantés rénaux entre 1992 et 2012. Parmi ces patients, ceux traités par TAC-OD ont été déterminés à l'aide des derniers courriers médicaux. Seuls les dossiers médicaux des patients dont les médecins référents avaient donné leur accord ont été consultés (inclusion de ce fait non exhaustive au CHU de Robert Debré). Tous les dossiers des patients transplantés rénaux entre 1992 et 2012 traités par TAC-OD ont été dans un second temps analysés sur place dans chaque centre. Les données ont été exprimées en médiane et écart-interquartile (EI) en précisant les valeurs minimales et maximales.

Ont été relevés :

- Les données concernant le receveur, le donneur, la transplantation,
- Les événements notables sous TAC-TD et ciclosporine: épisodes infectieux, rejets, ponction biopsie rénale (PBR)),
- Les données au moment du switch (M0) : âge, délai post-transplantation, raison du switch, tacrolémie résiduelle (concentration minimale, C_0) et créatininémie juste avant le switch, équivalence de posologie choisie pour le TAC-OD, tacrolémie résiduelle après le switch et délais d'adaptation de posologie nécessaire.
- Les événements notables sous TAC-OD : épisodes infectieux, rejets, PBR, estimation médicale de l'observance, effets indésirables.

- Les données 6 mois après l'introduction du TAC-OD (M6) : posologie de TAC-OD et variation de posologie entre M0 et M6, tacrolémie résiduelle et créatininémie.

3. Critères de jugements

3.1. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la variation intra-individuelle de posologie de TAC-OD entre M0 et M6.

3.2. Critères de jugements secondaires

a) Evaluation de l'observance et de la satisfaction des patients

Des questionnaires de « satisfaction » et d'auto-évaluation de l'observance ont été envoyés par courrier aux patients et à leurs parents. Nous avons élaboré nous-mêmes ces questionnaires afin qu'ils soient adaptés à l'âge des patients, rapides à remplir et facilement interprétables, conditions difficiles à réunir en utilisant les questionnaires d'observance validés dans la littérature. Ces questionnaires étaient accompagnés d'une lettre d'information et d'explication concernant l'étude et l'utilisation des données. Les patients et/ou leurs parents étaient libres de répondre ou non, sans que cela n'influe leur prise en charge. Les différents médecins référents n'ont pas été mis au courant des patients ayant accepté de répondre aux questionnaires, ni de leurs réponses. Aucune identité n'a été mentionnée dans les résultats. Etant donné le caractère rétrospectif, observationnel et non interventionnel de l'étude, et la liberté de réponse aux questionnaires, nous n'avons pas fait signer de consentement aux patients ou parents ayant accepté de répondre. Leur réponse était considérée de fait comme un consentement à la participation à l'étude. (cf questionnaires en annexe).

b) Evaluation des pratiques médicales

Des questionnaires médicaux ont été envoyés par e-mail aux néphropédiatres de tous les centres participants afin d'évaluer les différentes pratiques médicales et recueillir leurs avis concernant l'utilisation du TAC-OD. (cf questionnaires en annexe).

4. Statistiques

Les variations intra-individuelles de posologies de TAC-OD, de créatininémies et de tacrolémies résiduelles entre M0 et M6, ont été comparées en utilisant un test de Wilcoxon apparié. Les résultats étaient considérés significatifs si la p-value était inférieure à 0,05.

Une étude de liaison entre l'observance déclarée par les patients dans les questionnaires et certains paramètres clinico-biologiques a été effectuée en utilisant un test de Chi2, au risque alpha de 5% ($\alpha = 0,05$). L'observance déclarée correspondait à la réponse à la 1^{ère} question, Q1 : « *As-tu déjà oublié de prendre le TAC-OD (Advagraf®) ?* ».

RESULTATS

1. Description de la population

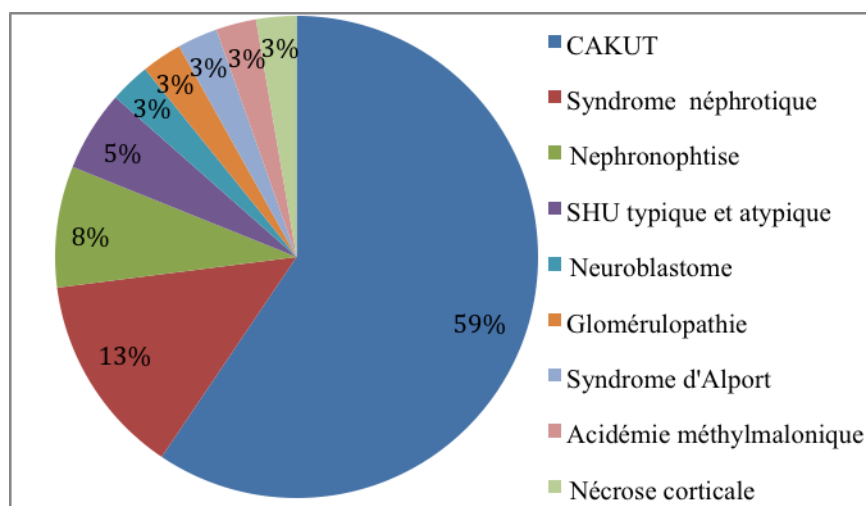
Trente-sept patients ont été inclus dans l'étude : 17 à Robert Debré (inclusions non exhaustives), 11 à Nantes, 5 à Toulouse, 3 à Lyon et 1 à Tours. Deux patients de Toulouse, traités d'emblée par TAC-OD en post-greffe, ont été exclus de l'étude. L'âge médian à la greffe était de 9 ans (EI : 8,5 ans; de 1,9 à 17,3 ans). Le sexe ratio était de 12 filles pour 25 garçons. Il s'agissait dans 3 cas de transplantation avec des donneurs vivants apparentés. Les caractéristiques des receveurs et des donneurs sont précisées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques de la population

Nombre de patients	37
Sexe ratio filles / garçons	12 / 25
Transplantation préemptive	21,6%
Age médian à la greffe (ans)	9 (EI : 8,5)
Type de donneur (décédés / vivants apparentés)	34/3
Miss match EBV (Donneur + / Receveur -)	16 %
Miss match CMV (Donneur + / Receveur -)	27 %
Nombre médian de miss match HLA classe I par patient	3 (EI :1)
Nombre médian de miss match HLA-DR par patient	1 (EI :0)
Immunisation pré-greffe	24 %
Durée médiane d'ischémie froide (heures)	16 (EI : 7)

La pathologie rénale initiale était dans plus de la moitié des cas une anomalie congénitale de l'appareil urinaire (CAKUT : hypo-dysplasie rénale, uropathie... et pathologies kystiques) et dans 13% un syndrome néphrotique. La répartition des différentes étiologies est décrite dans le graphique ci-dessous (cf graphique 1).

Graphique 1 : Pathologies rénales initiales



2. Evènements notables sous TAC-TD et ciclosporine

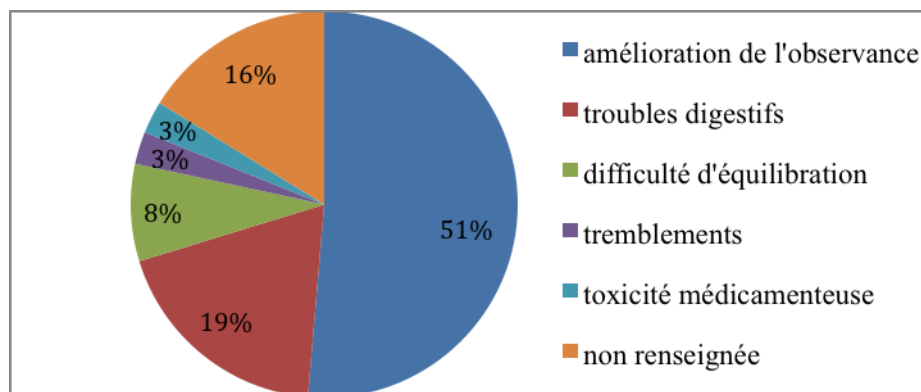
En post-greffe immédiat, 67% des patients ont été traités par tacrolimus et 33% par ciclosporine. La ciclosporine a été relayée par du tacrolimus pour 10 des 12 patients initialement traités par ciclosporine : pour 2 patients en raison d'un rejet, dans 2 autres cas pour des raisons esthétiques (hypertrophie gingivale, pilosité excessive) et pour les autres patients, pour des raisons inconnues. Pour un patient, la ciclosporine a été introduite en relai du tacrolimus suite à un rejet. La durée médiane de traitement par tacrolimus avant conversion était de 36 mois (EI : 37,25 mois ; de 1 à 150 mois). Des biopsies de greffon ont été réalisées chez 29 patients (78%), soit de façon systématique soit en raison d'une suspicion de rejet (augmentation de la créatininémie ^{et}/_{ou} de la protéinurie). Douze patients (32%) ont présenté au moins un épisode de rejet dont 9 sous TAC-TD et 3 sous ciclosporine. L'âge médian de ces patients lors de la transplantation était de 6,8 ans (EI : 7,8 ans, de 2 à 17 ans). L'âge médian lors du 1^{er} épisode de rejet était de 9,9 ans (EI : 10,6 ans ; de 3,6 à 18,6 ans) avec un délai médian post-transplantation de 10 mois (EI : 22,3 mois ; de 0,3 à 120 mois). Deux patients avaient reçu un greffon provenant d'un donneur vivant apparenté. Des allo-anticorps étaient présents pour 3 patients. Aucun de ces rejets n'a abouti à la perte de greffon. Huit patients (22% de la cohorte totale et 28% des patients biopsiés) présentaient des signes de toxicité des anti-calcineurines à la PBR (lésions artériolaires ou tubulo-interstitielles). Vingt-deux patients (59,5%) ont présenté des complications infectieuses. Dans 9 cas, il s'agissait d'une réactivation EBV ou CMV. Dix patients (27%) ont présenté d'importants troubles digestifs (douleurs abdominales, diarrhées). Ces symptômes ne peuvent être attribués ni directement ni exclusivement au TAC-TD car ces patients étaient presque tous également traités par mycophénolate mofétil (MMF, Cellcept[®] ou Myfortic[®]), traitements ayant également de potentiels effets indésirables

digestifs. Dans plusieurs cas, un switch Cellcept® / Myfortic® a été réalisé de façon concomitante au switch TAC-TD / TAC-OD.

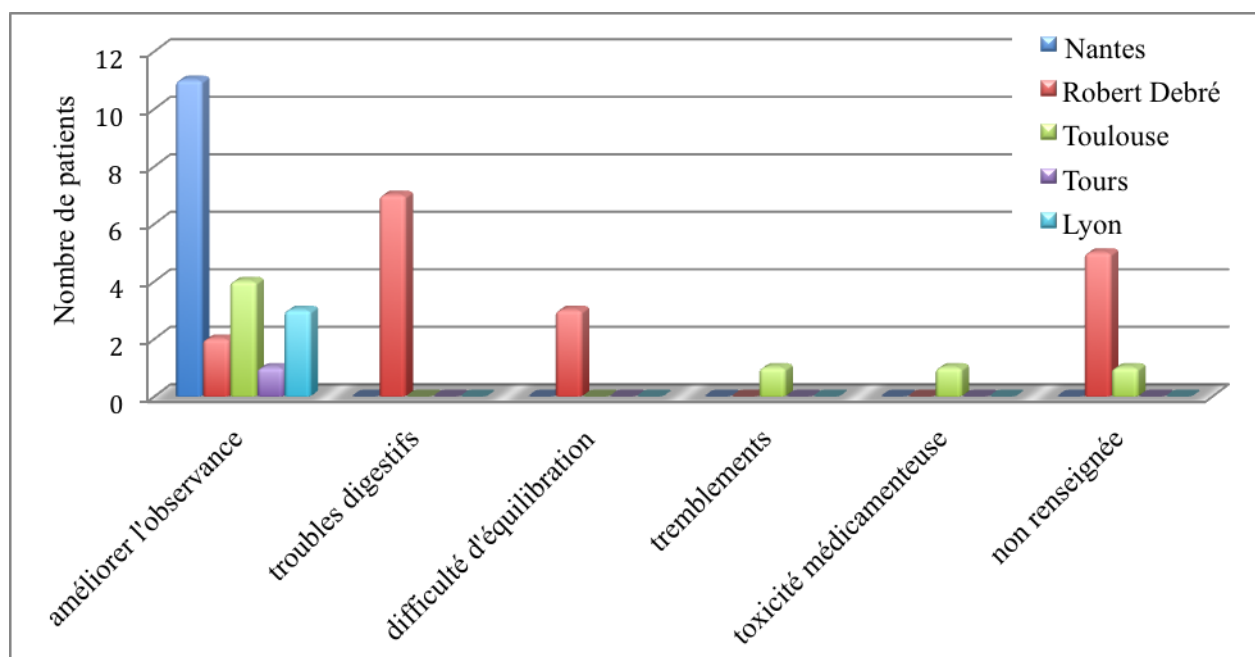
3. Conversion TAC-TD / TAC-OD

L'âge médian lors du relais pour le TAC-OD était de 14,7 ans (EI : 5,95 ans ; de 5,5 à 20,25 ans), avec un délai médian post-greffe de 45 mois (EI : 41 mois ; de 1 à 232 mois). Dans 51% des cas, le switch avait été effectué afin de favoriser l'observance et dans 19% des cas en raison de troubles digestifs (*cf* graphique 2). Les raisons de la conversion étaient variables d'un centre à l'autre. Certains centres proposaient le TAC-OD uniquement pour améliorer l'observance, alors qu'un autre le proposait surtout pour améliorer les troubles digestifs. Leur répartition selon les centres est illustrée dans le graphique 3.

Graphique 2 : Motifs de la conversion du TAC-TD pour le TAC-OD:



Graphique 3 : Motifs de la conversion TAC-TD / TAC-OD selon les centres



La posologie moyenne de TAC-TD au moment du switch était de 4,75 mg/j (EI : 4 mg/j ; de 2 à 16 mg/j). La conversion était réalisée à une équivalence de posologie médiane de 1,0 : 1,0 mg (EI : 0 ; de 1 : 0,75 mg à 1 : 1,5 mg). Les 3 patients sous ciclosporine lors du switch n'ont pas été pris en compte dans ces calculs.

Le prix journalier médian par patient du traitement par TAC-TD au moment du switch était de 10,7 euros (EI : 8,76 ; de 4,9 à 36,78 €).

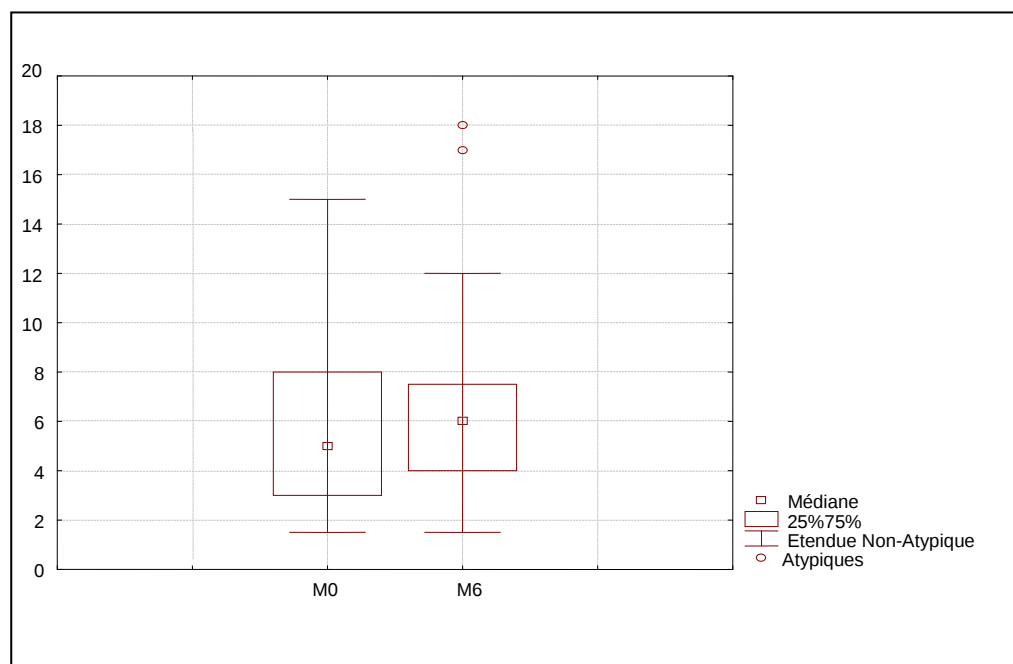
4. Evènements sous TAC-OD

La posologie médiane de TAC-OD à M0 était de 5 mg/j (EI : 5 mg ; de 1,5 à 15 mg/j) et à M6 de 6 mg/j (EI : 3,63 mg/j ; de 1,5 à 18 mg/j). A noter que les données à M6 n'ont pu être analysées pour l'un des patients en raison d'une perte de greffon survenue avant M6 avec un retour en dialyse. La posologie de TAC-OD est restée stable pour environ un tiers des patients (11/36), a été augmentée pour plus de la moitié (55%, 20/36) et a été diminuée pour 14% (5/36). La variation médiane de posologie de TAC-OD 6 mois après son introduction était de +10,5% (EI : 25 %) avec des variations interindividuelles importantes allant de moins 25 à plus 100% (cf graphique 4). Cette différence de posologie était significative (en analyse appariée, $p=0,0119$). La tacrolémie médiane juste avant le switch (sous TAC-TD, patients sous ciclosporine exclus) était de 6,85 µg/mL (EI : 2,1 µg/mL ; de 0 à 15,8 µg/mL). La médiane des premières tacrolémies résiduelles sous TAC-OD était de 6 µg/mL (EI : 3,5 µg/mL ; de 1,3 à 9,9 µg/mL). La tacrolémie résiduelle médiane à M6 était de 6,4 µg/mL (EI : 2,6 µg/mL ; de 2,5 à 11,6 µg/mL), comparable à celle observée avant le switch (diminution non significative). Néanmoins il faut rappeler qu'à M6, la posologie de tacrolimus a été augmentée significativement dans la plupart des cas pour obtenir ces tacrolémies résiduelles équivalentes. Les valeurs de créatininémie étaient également équivalentes à M0 et M6. Ces résultats sont indiqués dans le tableau 2.

Tableau 2 : Posologie de TAC-OD, tacrolémie résiduelle C_0 et créatininémie à M0 et M6.

	Médianes		Test de Wilcoxon apparié
	M0	M6	
Posologie de TAC-OD (mg/j)	5	6	$p=0,0119$
Tacrolémie résiduelle (µg/mL)	6	6,4	$p=0,36$
Créatininémie (µmol/L)	77,5 (EI : 32,5)	83 (EI : 32,7)	$p=0,49$

Graphique 4 : Variation de la posologie de TAC-OD 6 mois après le switch.



Le coût journalier médian par patient du TAC-OD à M6 était de 12,81€ (EI : 6,64 ; de 3,8 à 42,25€). Les tableaux 3 et 4 résument les différents coûts des traitements par TAC-TD et TAC-OD.

Tableau 3 et 4 : Comparaison du coût entre le TAC-TD et le TAC-OD (au 01/02/2014).

Posologie	Prix par comprimé		Coût journalier	TAC-TD	TAC-OD	
	TAC-TD	TAC-OD		M0	M0	M6
0,5 mg	1,24€	1,2€	Médiane (EI)	10,7€ (8,76)	10,55€ (10,55)	12,81€ (6,64)
1 mg	2,21€	2,26€	Minimal	4,42€	3,46€	3,46€
3 mg	-	6,47€	Maximal	33,22€	31,65€	38,12€
5 mg	9,98€	10,55€				

Des biopsies de greffon ont été réalisées chez 8 enfants (22%) sous TAC-OD. Ces biopsies ont confirmé dans tous les cas la suspicion de rejet avec un délai médian post-switch de 4 mois (de 1 à 20 mois). Il s'agissait de 6 rejets aigus et 2 rejets chroniques. Le rejet a abouti à la perte du greffon chez 3 de ces patients à 2, 11 et 20 mois du switch.

Le premier patient était atteint d'une polykystose rénale autosomique récessive. Il s'agissait de sa 1^{ère} transplantation (donneur décédé), effectuée à l'âge de 15,8 ans (préemptive). Le switch lui avait été proposé à la posologie de 1mg : 1mg. La première tacarolémie résiduelle après le switch était basse (3,8 µg/mL, alors que le taux résiduel avant le switch était en zone thérapeutique à 6,1 µg/mL). Le switch avait été proposé en raison de problèmes d'observance. Au moment du rejet, 2

mois après le switch, il était âgé de 17,5 ans. La biopsie montrait un rejet aigu mixte, à médiation cellulaire et humorale (DSA positif). La tacrolémie résiduelle était indosable. Ce rejet a abouti à la perte du greffon et le recours à la dialyse malgré l'intensification des traitements immunosuppresseurs.

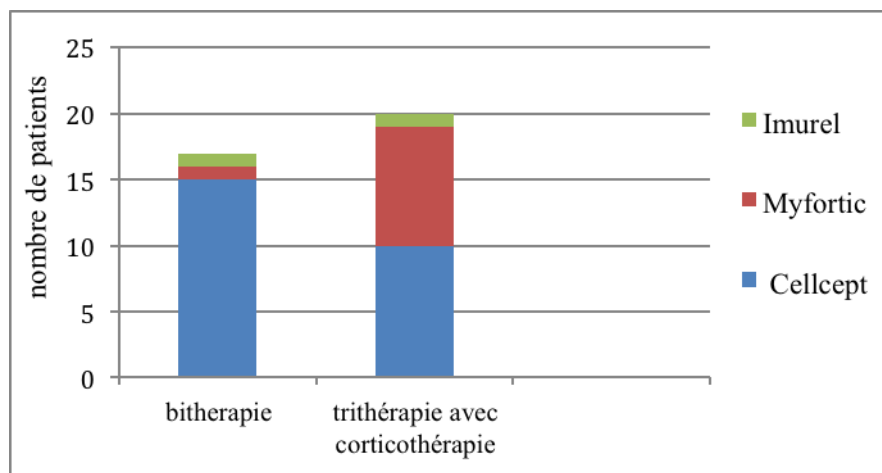
La pathologie initiale de la seconde était un SHU atypique avec des anticorps (Ac) anti-facteur H. Elle avait été transplantée à l'âge de 12,8 ans d'un greffon provenant d'un donneur décédé et avait été dialysée avant cette 1^{ère} transplantation. Le switch avait été réalisé 5,2 ans après la transplantation à l'âge de 17,7 ans, en raison de troubles digestifs importants. Il avait été réalisé à une équivalence de posologie de 1mg : 1 mg, avec une augmentation de posologie de TAC-OD de 30 % à 6 mois. Des Ac anti-HLA de classe I et II dirigés spécifiquement contre le donneur (DSA positifs) préexistaient au switch. L'observance était jugée bonne par les soignants. Le rejet est survenu 20 mois après le switch. Les PBR montraient un rejet aigu mixte, cellulaire et humoral. Le TAC-TD avait alors été repris transitoirement puis le TAC-OD avait été à nouveau réintroduit en raison de tacrolémies trop élevées. Le rejet a finalement abouti à la perte du greffon à l'âge de 19,5 ans avec une transplantectomie 26 mois après le switch et un retour en dialyse.

Le 3^{ème} patient avait été transplanté à l'âge de 9 ans, après une période de dialyse, avec un greffon provenant d'un donneur décédé, en raison d'une hypoplasie rénale bilatérale dans un contexte d'uropathie. Il avait déjà présenté un rejet cellulaire 4 mois après la transplantation, sous ciclosporine. Le TAC-TD avait été introduit 7 ans après la greffe pour des raisons esthétiques. Le switch pour le TAC-OD avait été réalisé à 20,25 ans pour améliorer l'observance, à une équivalence de posologie de 1mg : 0,75mg. Une augmentation de posologie de 100 % avait été nécessaire à 6 mois. Au moment du rejet sous TAC-OD, 11 mois après le switch, le patient était âgé de 22,5 ans. Les biopsies montraient un rejet chronique avec présence d'Ac anti-HLA de classe I et II avec des DSA positifs. L'hémodialyse a été reprise 11 mois après le switch.

Sept enfants bénéficiaient encore d'une prophylaxie anti-infectieuse lors du switch. Quatorze patients ont présenté des complications infectieuses dont 6 réactivations EBV ou CMV.

Dans tous les cas, au moins un autre immunosuppresseur était associé au TAC-OD. Dans la majorité des cas, il s'agissait du Cellcept[®] (68%) ou du Myfortic[®] (27%) (MMF). Seuls 2 patients étaient traités par Imurel[®] (Azathioprine), en une prise journalière. Dans 54% l'immunosuppression comportait une trithérapie comprenant une corticothérapie (graphique 5).

Graphique 5 : Immunosuppresseurs associés au TAC-OD



5. Evaluation de l'observance et de la satisfaction des patients

5. 1. Questionnaires destinés aux patients

Vingt patients sur 37 soit 54 % ont répondu aux questionnaires (les 2 patients secondairement exclus en raison de l'introduction *de novo* de en post-greffe ont également répondu mais n'ont pas été pris en compte dans ces résultats). Il s'agissait de 5 filles, 14 garçons et d'une réponse anonyme (soit 70% de garçons, contre 68% dans la cohorte totale). Leur âge médian au switch était de 12,8 ans (contre 14,7 ans au sein de la totalité de la cohorte) avec un délai post-greffe médian de 49 mois. Trente pour cent avaient présenté un épisode de rejet avant l'introduction du TAC-OD (soit 6 des 12 patients ayant présenté un rejet). La durée médiane du traitement par TAC-TD était de 42 mois.

Plus de la moitié (55%) ont affirmé avoir déjà oublié le TAC-OD au moins une fois (ce que nous avons considéré par la suite comme « l'observance déclarée »). Seuls 2 patients ont déclaré un oubli dans la semaine précédant la réponse aux questionnaires et 6 patients le mois précédent. L'heure de prise variait de moins d'une heure pour 11 patients à un délai de une à trois heures pour 8 patients (une réponse manquante). Huit patients (40%) ont déclaré oublier moins souvent de prendre le traitement depuis le changement. Quinze patients (75%) estimaient se sentir plus libres mais seulement huit (40%) ont déclaré oublier plus facilement leur maladie. Trois patients (15%) ont précisé que le switch ne les a pas aidé à oublier leur maladie car d'autres traitements étaient en 2 prises quotidiennes. Trois enfants ont constaté une amélioration de leurs troubles digestifs (diarrhées pour deux et douleurs abdominales post-prandiales pour le troisième). Le changement a été bien vécu pour presque tous les patients malgré le rapprochement transitoire des bilans sanguins. Les gélules n'étaient pas plus difficiles à avaler. Pour onze enfants (55%), cela leur a permis de diminuer le nombre total de comprimés journaliers. Tous les patients étaient satisfaits du

changement et aucun ne souhaitait reprendre le TAC-TD ou la ciclosporine. Ces résultats sont indiqués dans le tableau 5.

Tableau 5 : Réponses aux questionnaires envoyés aux patients.

Questionnaires remplis	n = 20	SATISFACTION	
Filles / Garçons / Anonyme	5/14/1		
OBSERVANCE		6. Sensation de liberté?	
1. As-tu déjà oublié l'Advagraf®?		oui	15
non	9	non	5
oui	11	7. Permet d'oublier sa maladie?	
2. Nombre d'oublis la semaine précédente:		oui	8
0	18	non	12
1 à 2	2	8. Diminution du nombre de comprimés?	
3 à 4	0	oui	11
> 5	0	non	9
3. Nombre d'oublis le mois précédent:		9. Difficulté pour avaler les gélules?	
0	14	oui	0
1 à 2	6	non	20
3 à 4	0	10. Changement difficile ?	
> 5	0	oui	3
4. Respect de l'heure de prise :		non	17
< 1h	11	11. Satisfait du changement?	
1 à 3h	8	oui	20
> 3h	1	Non	0
5. Diminution du nombre d'oublis ?		12. Volonté de reprendre le Prograf®?	
oui	8	oui	0
non	12	non	20

5. 2. Etude de liaison

Nous avons réalisé une étude de liaison en utilisant un test de Chi2 au risque alpha de 5% ($\alpha = 0,05$), entre l'observance déclarée (réponse à Q1 : « as-tu déjà oublié de prendre l'Advagraf® ? » et plusieurs paramètres clinico-biologiques ainsi qu'entre la modification de posologie de TAC-OD entre M0 et M6 et l'estimation de l'observance par les médecins.

Nous avons analysé le lien entre l'observance déclarée et le type de donneur chez 19 patients. Seize de ces patients avaient reçu un greffon provenant d'un donneur décédé et 3 un greffon provenant d'un donneur vivant apparenté. Deux des 3 patients transplantés avec un donneur vivant apparenté ont déclaré avoir déjà oublié le TAC-OD contre 8 des 16 patients transplantés avec un donneur décédé. Au risque alpha de 5%, à un degré de liberté (ddl), la probabilité (Pr) était de 0,596. Nous n'avons donc pas mis en évidence de lien entre le type de greffe (donneur décédé versus vivant apparenté) et la déclaration d'avoir déjà oublié ou non le TAC-OD (cf tableau 6).

Nous avons analysé le lien entre l'observance déclarée et la variation de posologie de TAC-OD entre M0 et M6 chez 18 patients. Sur les 4 patients dont la posologie avait été augmentée entre 1 et 25%, tous ont déclaré n'avoir jamais oublié le TAC-OD, alors que sur les 4 patients dont la posologie avait été augmentée de plus de 25%, 3 ont déclaré l'avoir déjà oublié. Il existe donc une tendance entre l'augmentation de la posologie de plus de 25% à M6 et l'oubli déclaré de TAC-OD sans que cela ne soit statistiquement significatif. Au risque $\alpha = 5\%$, à 4 ddl, la probabilité était de 0,14 (cf tableau 7).

Nous avons analysé le lien entre l'observance déclarée et l'estimation de l'observance par les pédiatres chez 19 patients. Chez les 8 patients pour qui l'observance était estimée bonne par les soignants, 50% avaient déclaré avoir déjà oublié une fois le TAC-OD. Les 2 patients, pour qui l'observance était estimée mauvaise, avaient déclaré n'avoir jamais oublié le TAC-OD. Enfin, chez les 9 patients dont l'observance n'était pas commentée par les pédiatres, un tiers avait déclaré n'avoir jamais oublié le TAC-OD. Nous n'avons pas pu mettre en évidence de lien entre l'estimation de l'observance par les pédiatres et les déclarations des patients concernant les oublis de TAC-OD (cf tableau 8).

Enfin, nous avons analysé le lien entre la modification de posologie de TAC-OD et l'estimation de l'observance par les pédiatres chez 18 patients. Nous n'avons pas mis en évidence de lien entre ces paramètres (cf tableau 9). Ces différents résultats sont illustrés dans les tableaux 6 à 9 ci-dessous.

Tableau 6 : tableau de contingence croisant la réponse à Q1 et le type de donneur

Réponse à Q1	Type de donneurs		Total
	Décédé	Vivant	
Non	8	1	9
Oui	8	2	10
Total	16	3	10

Pearson $\chi^2(1) = 0,2815$ Pr = 0,596

Tableau 7 : tableau de contingence croisant la réponse à Q1 et la variation de posologie de TAC-OD

Réponse à Q1	Modification de posologie de TAC-OD MO-M6				Total
	inchangée	diminuée	+ 1 à 25%	> +25%	
Non	3	1	4	1	9
Oui	4	2	0	3	9
Total	7	3	4	4	18

Pearson chi2 (3) = **5,4762** Pr = **0,140**

Tableau 8 : tableau de contingence croisant la réponse à Q1 et l'estimation de l'observance par les pédiatres

Réponse à Q1	Estimation de l'observance			Total
	Bonne	Mauvaise	Non commentée	
Non	4	2	3	9
Oui	4	0	6	10
Total	8	2	9	19

Pearson chi2 (6) = **2,9556** Pr = **0,228**

Tableau 9 : tableau de contingence croisant la modification de posologie entre M0 et M6 et l'estimation de l'observance

Modification de posologie de TAC-OD M0-M6	Estimation de l'observance			Total
	Bonne	Mauvaise	Non commentée	
Inchangée	2	0	5	7
Diminution	1	1	1	3
Augmentation de 1 à 25%	3	1	0	4
Augmentation > 25%	1	0	3	4
Total	7	2	9	18

Pearson chi2 (6) = **8,3146** Pr = **0,216**

6. Evaluation des pratiques médicales

Au moins un pédiatre de chaque centre a répondu au questionnaire, soit 9 au total : 2 à Lyon, 2 à Nantes, 2 à Robert Debré, 2 à Toulouse et 1 à Tours. Le premier switch a été réalisé en 2010 à Lyon et Nantes et en 2011 à Tours et Toulouse. L'équivalence de posologie choisie est inférieure à

1 : 1 mg pour 3 médecins, de 1 : 1mg pour 4 autres et supérieure à 1 : 1 mg pour les 2 derniers. La proposition de changement de traitement est justifiée par des problèmes d'observance pour 6 médecins, par des troubles digestifs pour 2, en raison de faible posologie de TAC-TD pour 1, et il était proposé à tous les adolescents pour 3 médecins. Les taux résiduels après le switch sont contrôlés de façons plus rapprochées par presque tous les praticiens, entre 2 fois par mois et 2 fois par semaine. Des études pharmacologiques sont effectuées de façon systématique uniquement au CHU de Robert Debré. Quatre pédiatres ont rencontré des difficultés avec soit des taux résiduels trop bas ayant nécessité d'augmenter la posologie de TAC-OD soit au contraire une sur-exposition au tacrolimus ayant justifié la reprise du TAC-TD en raison du risque de néphrotoxicité. Des séances d'éducation thérapeutique sont proposées par la majorité des pédiatres (7/9) lorsque cela est possible (conditions géographiques, disponibilité des patients...). Cinq médecins sont favorables à la conversion TAC-TD / TAC-OD à la posologie de 1mg : 1 mg, deux autres à une équivalence de posologie plus importante et un seul à une équivalence de posologie moindre. Un pédiatre ne le propose plus dans l'attente d'étude pharmacologique en raison de surdosage systématique à posologie équivalente. Ces résultats sont indiqués dans le tableau 10.

Tableau 10 : Réponses aux questionnaires envoyés aux médecins.

Nombre de réponses:	n = 9	Difficulté à la transition?	
Année du 1er switch		Non / Oui	5 / 4
2010	4	Types de difficultés:	Adaptation posologie
2011	2	Patients remis sous TAC-TD?	
Inconnue	3	Non / Oui	6 / 3
Equivalence de posologie au switch		Si oui, pourquoi?	Sur-exposition, rejet
<1mg : 1mg	3	Population cible	
1mg : 1mg	4	Patients non compliants	6
>1mg / 1mg	2	Troubles digestifs	2
Etude pharmacologique		Tous les adolescents	3
Oui / Non	2 / 7	Séance d'éducation thérapeutique	
Suivi des taux résiduels rapproché		Non / Oui	2 / 7
Non / Oui	1 / 8	Favorable au switch 1 : 1mg?	
2 / semaine	2	Non / Oui	4 / 5
1 / semaine	4	> 1mg : 1mg	2
2 / mois	2	< 1mg : 1mg	1

DISCUSSION

Les difficultés d'observance constituent un problème central en pédiatrie et un défi à relever pour tous les pédiatres. Elles touchent toutes les spécialités, et sont en partie liées à l'une des spécificités majeures de la pédiatrie : les patients évoluent, ils sont d'abord des nourrissons puis des enfants soignés par leurs parents, et ils deviennent des adolescents en quête d'autonomie. Tout au long du suivi des enfants atteints de pathologies chroniques, l'observance est une préoccupation centrale des pédiatres et tous les moyens sont mis en œuvre pour l'améliorer et assurer ainsi à ces futurs adultes un meilleur avenir possible. La simplification des schémas thérapeutiques est toujours recherchée, mais avec un impact difficile à évaluer, pourtant essentiel dans le suivi des patients. Cela est particulièrement vrai dans le domaine de la transplantation où l'observance des immunosuppresseurs est essentielle pour préserver un greffon. Nous avons ainsi souhaité analyser l'impact de la conversion du TAC-TD pour le TAC-OD en transplantation rénale pédiatrique en France au sein d'une population à risque de mauvaise observance et de rejet avec notamment l'entrée dans l'adolescence.

Notre objectif principal était d'évaluer l'évolution de la posologie du TAC-OD après son introduction car nos constatations cliniques n'étaient pas toujours en adéquation avec les résultats des études préliminaires sur la conversion du TAC-TD pour le TAC-OD. Nous avons comparé les tacrolémies résiduelles (C_0) et les posologies de TAC-TD et de TAC-OD au moment du switch puis les posologies de TAC-OD 6 mois après. Nous n'avons pu comparer les ASC_{0-24} car elles n'étaient pas mesurées de façon systématique dans tous les centres. Il existait une augmentation médiane significative de la posologie de TAC-OD à M6 de +10,5% avec des variations interindividuelles allant de -25 à +100%. Les tacrolémies résiduelles et les créatininémies étaient quant à elles équivalentes entre M0 et M6. Le laboratoire délivrant le tacrolimus mentionne dans la notice d'utilisation une diminution des tacrolémies résiduelles de 10%, mais non significatives, et recommande tout de même une conversion TAC-TD / TAC-OD à une équivalence de posologie de 1mg : 1mg. Pourtant, quelques années après la mise sur le marché du TAC-OD, d'autres études alertent sur la nécessité d'augmenter significativement les posologies après un switch 1mg : 1mg pour obtenir des tacrolémies équivalentes. Ainsi l'étude belge de Hougardy (comparaison rétrospective des tacrolémies résiduelles et des posologies de TAC-OD) menée chez 55 patients adultes transplantés rénaux, retrouve une augmentation moyenne de posologie de TAC-OD à M6 de +28,6% (36). Des résultats comparables ont également été rapportés dans une autre étude de plus grande ampleur menée chez 284 patients, suivant la même méthodologie (39). Hougardy discute dans une autre publication les raisons potentielles de ces résultats contradictoires avec les études antérieures concluant à une bioéquivalence. Ces études comportaient des biais, notamment de

représentativité, avec des cohortes sélectionnées non représentatives de la population transplantée dans son ensemble, très compliantes et ne présentant pas de trouble digestifs (40). Ces biais sont également retrouvés dans les études pédiatriques montrant une bioéquivalence. En effet ces études concernent des enfants âgés de plus de 10 ans, considérés à faible risque immunologique, avec une fonction rénale stable, n'ayant pas présenté de rejet dans l'année précédente et ne présentant pas de troubles digestifs notables (17-19). Ces patients ne sont probablement pas représentatifs de la totalité de la population transplantée rénale pédiatrique et les patients les plus à risque de mauvaise observance et de rejet sont exclus. Or dans la pratique quotidienne, le switch est justement proposé également à certains patients à risque, dans le but d'améliorer certaines difficultés, notamment les problèmes d'observance. L'étude allemande de Pape et al. publiée en 2011 reconnaît ces biais de sélection et conclut à la nécessité de réaliser des études incluant des patients plus à risque (histoire préalable de mauvaise observance, âge inférieur à 10 ans, antécédent de rejet récent) (18). Certaines études mettent en évidence des différences significatives d'ASC₀₋₂₄ et de C₀ mais avec de fortes variations interindividuelles et concluent à la possibilité de proposer en toute sécurité un switch 1mg : 1mg, mais en insistant tout de même sur la nécessité de surveiller étroitement les taux sanguins (41). Par ailleurs, malgré des critères d'exclusion larges, ces études concluent à des diminutions d'ASC₀₋₂₄ de l'ordre de 10% mais non significatives (17, 18, 22, 42). Ainsi, bien que de nombreuses études concluent à une bioéquivalence entre le TAC-TD et le TAC-OD, certains patients sont sous-exposés, ou plus rarement sur-exposés après le switch. Cela amène à se poser la question de la pertinence de la définition de la bioéquivalence en pratique clinique pour évaluer des traitements à index thérapeutique étroit, comme le suggère également une équipe canadienne ayant travaillé sur la conversion TAC-TD / TAC-OD (42). En effet, la définition de la bioéquivalence n'est pas la même dans tous les pays et varie également selon le type de traitement. Une mise au point concernant la définition de la bioéquivalence pour les traitements à index thérapeutique étroit a été réalisée aux Etats-Unis en 2011 par la FDA (« Food and Drug Administration »). En Europe et au Canada, les critères pharmacocinétiques pour les génériques de traitements à index thérapeutiques étroits doivent répondre à des critères plus stricts que les autres traitements. En Europe, les intervalles de confiance à 90% de l'ASC₀₋₂₄ et la C_{max} de ces génériques doivent être compris dans une plage d'acceptation de 90 à 111,11% pour être définis comme bioéquivalents (contre une plage d'acceptation de 80 à 125% pour les autres traitements). Au Canada, cette plage d'acceptation est restreinte uniquement pour l'ASC₀₋₂₄. Au Japon, il n'existe pas d'obligation de restriction de ces plages d'acceptation. En raison des risques auxquels sont exposés les patients en cas de non bioéquivalence stricte entre 2 traitements génériques à index thérapeutiques étroit, la FDA insistait d'une part sur la nécessité d'harmoniser ces critères dans tous les pays et suggérait

d'utiliser des plages d'acceptation encore plus étroites dans les études de bioéquivalence et elle proposait d'imposer une plage d'acceptation de 95-105% aux fabricants.

La mise en évidence par plusieurs études de différences entre les paramètres pharmacocinétiques du TAC-TD et du TAC-OD, a amené d'autres équipes à rechercher les facteurs pouvant expliquer les variations interindividuelles de ces paramètres. Elles ont montré le rôle de certains facteurs génétiques et ethniques (43, 44). Une étude chinoise a ainsi montré la nécessité d'augmenter de 30% la posologie journalière TAC-OD après un switch 1mg : 1 mg, ce qui illustre l'influence potentielle de l'origine asiatique avec des augmentations de posologie plus grandes que celles retrouvées par les études incluant des populations caucasiennes (45). La poursuite des recherches sur les facteurs influençant ces variations de posologie est essentielle pour guider les pédiatres dans leurs pratiques (utilisation de marqueurs pharmacogénétiques, individualisation du choix de l'équivalence de posologie initiale...). Dans tous les cas, il est essentiel de monitorer de façon très rapprochée les taux sanguins de tacrolimus après le switch afin d'adapter rapidement les posologies si nécessaire, tout en gardant bien sûr à l'esprit que la mauvaise observance peut également être en cause lorsque des augmentations de posologies importantes ou inexpliquées sont nécessaires... Ci-dessous, un tableau résumant les principales études pédiatriques de bioéquivalence entre le TAC-TD et le TAC-OD en transplantation rénale.

Etudes pédiatriques prospectives analysant la conversion TAC-TD / TAC-OD en transplantation rénale

Ref	Année	Effectif	Age (ans)	Evaluation	Résultats : C ₀ , ASC ₀₋₂₄ , posologie	Observance
17	2012	21	12,8 +/-4,8	M6	Diminution de biodisponibilité de 20%, différence de posologies non significatives (0,10 mg/kg vs 0,11mg/kg).	Non évaluée
18	2011	11	14+/- 2	M12	Différence de posologie (4,8mg/m ² vs 5,1mg/m ²) et de C ₀ non significatives.	BAASIS scale : pas d'amélioration mais population sélectionnée, déjà observante.
42	2014	19	15,3 (7-18,9)	J14-J42	ASC ₀₋₂₄ équivalentes (223,7 vs 197,5ng.h/mL) mais C ₀ non équivalentes (6,5 vs 5,6 ng/mL).	Non évaluée
41	2013	34	12,5 (7-15,9)	J28	Diminution significative des ASC ₀₋₂₄ et C ₀ , modification de posologie chez 70% des patients.	Questionnaires ITBS : amélioration de l'observance

Afin d'éviter les biais des études précédentes, nous avons inclus des patients non sélectionnés, représentatifs de la population pédiatrique transplantée dans son ensemble et nous

n'avons volontairement défini aucun critère d'exclusion hormis les transplantations combinées foie-rein et l'introduction *de novo* du TAC-OD en post-greffe. La répartition des pathologies rénales initiales au sein de notre cohorte est comparable à celle des cas incidents retrouvée dans le registre européen ESPN/ERA-EDTA de 2011 et aux données du registre français REIN de l'Agence de la BioMédecine (ABM) de 2012 (données de l'ABM concernant les cas incidents et prévalents d'insuffisance rénale terminale (IRT), toutes méthodes de suppléance confondues, sans individualiser les données épidémiologiques concernant les transplantations rénales) (46-48). Les 3 causes prédominantes sont les CAKUT, les glomérulopathies et les néphropathies héréditaires, avec des pourcentages variables en fonction des définitions choisies pour chacun de ces groupes étiologiques (par exemple, pathologies kystiques classées dans les néphropathies héréditaires dans le registre ESPN/ERA-EDTA, individualisées dans le registre REIN et regroupées avec les CAKUT dans notre étude). L'âge de nos patients lors de la transplantation était proche de celui des enfants transplantés entre 1995 et 2007, décrits dans le registre DIVAT pédiatrique (48). Le sexe-ratio de notre population était en faveur des garçons, comme dans tous les autres registres. Le taux de transplantation préemptive était supérieur au sein de notre population avec 22% de greffe préemptive contre 16% dans le registre DIVAT pédiatrique et 19,5% pour les cas pédiatriques incidents transplantés en 2011 en Europe. En revanche, le taux de greffon issu d'un donneur vivant était moindre dans notre population que chez les cas décrits dans le registre DIVAT pédiatrique (respectivement de 8% versus 12,80%) (49). (Cf tableau ci-dessous).

Données épidémiologiques des principales cohortes pédiatriques françaises et européennes de patients transplantés ou en situation d'IRT.

	ABM REIN 2012		DIVAT pédiatrique	ESPN/ERA-EDTA	Notre étude
Définition	Cas prévalents d'IRT, <20ans, en France	Cas incidents d'IRT <20ans, en France	Cas prévalents de patients transplantés <16ans, en France	Cas incidents <14ans transplantés en Europe	cf matériel et méthode
Période	au 31/12/12	01/01 au 31/12/12	1/1/1995 au 31/12/07	01/01 au 31/12/11	1992 à 2012
Effectif	823	98	720	577	37
Age médian	15,2	14,5			
% de garçons	59,50%	51%			68%
Pathologies initiales		1. Glomérulopathies 2. Néphropathies héréditaires 3. Uropathies et hypodysplasies		1. CAKUT 2. Glomérulopathies 3. Pathologies kystiques	1. CAKUT et pathologies kystiques 2. Glomérulopathies
Age à la transplantation			10,7 +/- 4,3 ans		9 ans (EI :8,5)
Transplantation préemptive	17%		16%	19,50%	22%
Donneur vivant			12,80%		8%

L'un des bénéfices attendus du TAC-OD était l'amélioration de l'observance. Cette évaluation était l'un de nos objectifs secondaires. Les enfants, et plus particulièrement les adolescents constituent une population à risque de mauvaise observance. Ceci s'explique par les multiples bouleversements physiques, psychologiques et émotionnels et les déséquilibres que peut entraîner l'adolescence en raison d'une quête d'autonomie et d'un rejet de l'autorité parentale mais aussi médicale. La conférence de consensus américaine de 2008 sur la non compliance concernant les immunosuppresseurs conclue à 5 grands points : i) la non compliance est sous-estimée, ii) sa mesure est très difficile, iii) elle est associée à un pronostic défavorable, iiiii) les raisons de la non compliance sont nombreuses, liées au patient, aux soignants et aux traitements iiiiii) les méthodes pour améliorer l'observances ne sont pas clairement établies (50). Six ans après cette conférence, la non compliance reste au centre des préoccupations des pédiatres. Les modifications de traitement visant à simplifier les schémas thérapeutiques sont toujours encouragées. Une étude américaine de Smith et al. a collecté les données de 6000 adolescents transplantés rénaux âgés de 13 à 17 ans en Amérique du Nord de 1987 à 2001 (5). La demi-vie moyenne d'un greffon chez un adolescent était de 7 ans, alors qu'elle était de 18 ans pour un enfant de moins de 2 ans et de 11 ans pour un adulte. Ces résultats sont comparables à ceux retrouvés par l'ABM. Les courbes de survie selon l'âge du receveur à la greffe de l'ABM de 1985 à 2010 illustrent la particularité des receveurs de moins de 2 ans, avec un risque d'échec précoce plus élevé, mais une survie à long terme meilleure. A l'inverse, il existe une survie des greffons à 5 et 10 ans moindre chez les adolescents et jeunes adultes. Il est probable que ces résultats s'expliquent par les problèmes de mauvaise observance thérapeutique, particulièrement fréquents à cette période de la vie. Les chiffres sont variables selon la méthode de recueil utilisée et selon la définition choisie. Ils varient de 15% à plus de 50%, avec cependant dans toutes les études une plus forte prévalence chez les adolescents. Ces constatations sont également retrouvées dans une méta-analyse portant sur 569 études, issue de la conférence de consensus américaine de 2008. Les conséquences de la non compliance sont connues. Elle augmente le risque de rejet aigu tardif et également le risque de rejet chronique en favorisant la survenue de lésion de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire (FI/AT) qui est la principale cause à long terme de perte de greffons. D'autre part, les rejets survenant chez les adolescents sont plus souvent non ou seulement partiellement réversibles (50-53). L'étude de Chislom-Burns s'intéresse à la survie du greffon chez des enfants 36 mois après la transplantation rénale, en distinguant 2 groupes selon leur taux d'observance (53). L'analyse de Kaplan-Meier montre une différence significative de la survie du greffon entre les 2 groupes. Par modélisation, une amélioration de 10% de l'observance se traduirait par une réduction de 8% de perte de greffon, ce qui illustre bien le fait qu'une bonne observance est un facteur prédictif de survie du greffon chez l'enfant.

Afin d'évaluer l'observance et la satisfaction des patients, nous avons rédigé des questionnaires composés de 12 questions simples, à réponses fermées. Nous nous sommes inspirés de questionnaires validés ou proposés comme outils aux médecins en pratique quotidienne, comme le Morisky à 8 questions, le BAASIS ou le questionnaire réalisé par l'Assurance Maladie mais nous n'avons pas utilisé de questionnaires standardisés et validés car ils n'étaient pas adaptés à l'âge et au type d'étude que l'on souhaitait réaliser. Pour obtenir un taux de réponses suffisant et influencer le moins possible les réponses, nous avons volontairement limité le nombre de questions et envoyé directement par courrier les questionnaires au domicile des patients sans passer par l'intermédiaire de l'équipe médicale les prenant en charge. Nous avons laissé la liberté aux patients et à leur famille de répondre ou non sans que cela n'influe leur prise en charge et sans en informer leur médecin référent. Les résultats de ces questionnaires sont à interpréter avec prudence d'une part, en raison du taux de réponse de 54%, et d'autre part du fait de la surestimation possible de l'observance inhérente à ce type de questionnaire qui se base sur l'observance déclarée. Cependant, la moitié des patients ayant présenté un rejet sous TAC-TD ou TAC-OD ont répondu aux questionnaires. Par ailleurs, bien que la littérature soit unanime sur la réalité et l'importance de ce problème, il n'existe aucun consensus concernant les méthodes d'évaluation de l'observance. Une étude a montré que la méthode la plus sensible était une combinaison des dosages sanguins, du « self report » et de l'évaluation médicale (55). La combinaison de ces 3 approches et leur évaluation répétée dans le temps permet d'obtenir une meilleure sensibilité (72%) et spécificité (42%) que les méthodes électroniques, encore souvent considérées comme les techniques les plus fiables. D'autres études suggèrent que la méthode à utiliser dépend du traitement immunosuppresseur concerné, et elles préconisent également d'utiliser des méthodes combinées (self-report et dosages sanguins) pour le tacrolimus (56, 58). Une constatation alarmante ressort de ces questionnaires. Plus de la moitié des patients avoue avoir oublié au moins une fois le TAC-OD. Ceci est préoccupant car l'oubli d'un traitement immunosuppresseur a d'autant plus de conséquences lorsqu'il est en une prise journalière et qu'il concerne une molécule à index thérapeutique étroit comme le TAC-OD. Le switch a pourtant permis une amélioration de l'observance pour 40% des patients ayant répondu aux questionnaires mais 15% d'entre eux déclarent aussi un effet seulement modeste en raison de la contrainte liée aux autres traitements en deux prises journalières. Il faut également souligner que l'effet du TAC-OD en terme d'observance semble tout de même être limité car huit rejets sont survenus dans les 2 années qui ont suivi le switch, dont trois ayant abouti à la perte du greffon. Le TAC-OD pourrait être plus particulièrement intéressant et bénéfique aux patients traités par Azathioprine (Imurel®), (immunosuppresseur de la famille des anti-métabolites, en une prise journalière).

Enfin, comme l'a souligné la conférence de consensus américaine de 2008, l'observance est difficile à évaluer (50). Nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre l'observance déclarée par les patients dans les questionnaires et l'observance estimée par les pédiatres. Notre étude n'a pas montré de corrélation entre les modifications de posologie et l'observance déclarée. Bien que ces résultats soient difficilement interprétables en raison du faible effectif dont nous disposions, certains patients jugés non observants déclaraient n'avoir jamais oublié de prise et inversement, des patients jugés observants déclaraient des oublis de TAC-OD. Dans ce contexte, comme l'ont montré de nombreuses études, l'éducation thérapeutique garde une place essentielle dans la prise en charge des patients transplantés, surtout chez les adolescents (8). En effet, progressivement ils s'affirment, s'autonomisent, sont en quête de liberté et voudraient s'affranchir des contraintes qui leur sont imposées par leur maladie et le corps médical. Il est essentiel d'associer et d'intégrer toutes les mesures mises en œuvre pour améliorer l'observance à une démarche éducative plus globale et à une implication et une participation active des patients et leurs parents. Il est également essentiel de prendre en compte les facteurs psychologiques qui sont centraux dans cette période de maturation physique et psychique. L'objectif de l'éducation thérapeutique est d'aider les patients à comprendre leurs besoins et renforcer leurs compétences afin de les amener progressivement vers une acceptation de la maladie chronique et une autonomisation. Dans une étude récente portant sur l'évaluation de l'impact de la diminution du nombre de prises journalières d'anti-calcineurine en transplantation rénale, les auteurs montrent certes une amélioration de l'observance, mais ils insistent sur le fait qu'au sein des patients non-observants, 64% n'ont pas changé leurs habitudes malgré les mesures prises (59). La métaanalyse de Kripalani de 2007, composée de 37 études (études randomisées, contrôlées publiées entre janvier 1967 et septembre 2004) évaluant l'efficacité des interventions pour améliorer l'observance, montre que plusieurs types d'intervention sont efficaces pour améliorer l'observance, et que la simplification des schémas thérapeutiques avec une diminution du nombre de prise journalière de comprimé est la plus efficace. Mais très peu de ces études démontrent un impact de ces interventions sur les résultats cliniques (60).

Un autre bénéfice du TAC-OD déjà décrit dans la littérature, mais pas toujours connu des néphropédiatres, ressort de notre étude. Dans 19% des cas, le switch est justifié par une mauvaise tolérance digestive, et dans l'un des centres, les troubles digestifs constituent l'une des principales indications du switch. L'impact du TAC-OD sur ces symptômes digestifs est difficilement évaluable car cela n'était pas toujours précisé dans les dossiers médicaux. Deux patients précisent dans leur réponse aux questionnaires, la survenue d'une amélioration des troubles digestifs avec une disparition des diarrhées pour l'un et des douleurs abdominales pour le second. Une étude de 2012 sur 27 patients montre une diminution des douleurs abdominales, des diarrhées et du reflux gastro-

œsophagien avec le TAC-OD (34). Cependant, chez les patients pour lesquels les variations importantes de tacrolémie sont attribuées à des diarrhées, il faut bien sur éliminer tout d'abord une cause infectieuse mais également évaluer l'observance. En effet, dans une étude prospective de 2012 menée chez 12 patients traités par une association de tacrolimus et de MMF présentant des diarrhées modérées, versus un groupe contrôle ne présentant pas de trouble digestif, il n'existait pas de risque de sur-exposition au tacrolimus (61).

Enfin, sur le plan économique, 2 études faites par le laboratoire Astella[®], (laboratoire commercialisant le TAC-OD), ont montré une diminution théorique du coût global de la prise en charge des patients traités par TAC-OD en se basant sur des modèles d'impact budgétaire. Le premier modèle se base sur les données concernant l'amélioration de l'observance après conversion du TAC-TD au TAC-OD. L'amélioration de l'observance obtenue par la conversion TAC-OD au permettrait une diminution du nombre de rejets et donc, une diminution du nombre d'hospitalisation et de recours à la dialyse, et ainsi une diminution significative du coût global de prise en charge (62, 63). Le second modèle aboutit à la même conclusion en se basant cette fois sur l'amélioration des paramètres pharmacocinétiques apportée par le TAC-OD, avec notamment la diminution de la variabilité intra-individuelle de l'AUC₀₋₂₄ qui permet également de diminuer le risque de rejet et de recours aux méthodes d'épuration extra-rénale. Ces données sont confortées par les résultats d'une récente analyse du registre européen de transplantation hépatique (ELTR) de 2008 à 2012 présentée lors du congrès de l'ILTS en juin 2014 (38). Cette étude a comparé la survie du patient et du greffon à 3 ans, chez des patients transplantés hépatiques adultes traités de novo par TAC-OD versus par TAC-TD. La survie du greffon à 3 ans était significativement inférieure dans le groupe TAC-TD. Faouzi Saliba explique ces résultats par des paramètres pharmacocinétiques plus performants avec une exposition plus constante sous TAC-OD et une probable meilleure adhésion au traitement. Dans notre étude, en se basant uniquement sur le coût du traitement journalier du TAC-TD et du TAC-OD, il n'y avait pas de différence entre le coût journalier du TAC-TD au moment du switch et celui du TAC-OD à M6.

Nous nous sommes ensuite intéressés au versant « médical » des pratiques concernant le switch. Les néphropédiatres ont des pratiques variables selon les centres, en terme de choix d'équivalence de posologie au switch, de fréquence et de méthode de suivi ou encore de justification du switch. Bien que l'amélioration de l'observance soit la justification la plus fréquente, certains néphropédiatres proposent le TAC-OD essentiellement pour améliorer les troubles digestifs. Il ne semble donc pas y avoir de consensus clair sur les indications et les modalités pratiques de conversion du TAC-TD pour le TAC-OD et si pour certains, le TAC-OD fait désormais partie du traitement « standard » de leurs patients, d'autres ont complètement arrêté de le proposer en raison des difficultés rencontrées.

Pour conclure, les bénéfices potentiels apportés par le TAC-OD en terme d'observance, de risque cardiovasculaire, de néphrotoxicité, de survie des greffons à long terme... doivent être contrebalancés par les risques de sous ou sur-exposition que peut engendrer le switch. Bien que les résultats de notre étude soient à interpréter avec prudence en raison de leur caractère rétrospectif et de l'effectif de patients dont nous disposions, ils soulignent l'importance de surveiller étroitement les taux sanguins de tacrolimus après le switch.

Enfin, bien que ce sujet paraisse de prime abord très spécialisé, il concerne en réalité toutes les spécialités pédiatriques prenant en charge des enfants atteints de pathologies chroniques. L'évaluation de nos pratiques est essentielle pour optimiser les prises en charge de nos patients. La simplification des schémas thérapeutiques doit toujours être recherchée mais les résultats de cette étude rappellent la place centrale de l'éducation thérapeutique qui permet d'atteindre progressivement l'adhérence au traitement et surtout de la maintenir dans le temps.

ANNEXES

NOM :

Prénom

Date de naissance :

Date du jour :

EVALUATION DU CHANGEMENT *PROGRAF*/*ADVAGRAF*

→ Entoure la réponse qui te convient:



1. As-tu déjà oublié de prendre l'*Advagraf*® ?

OUI

NON

2. Combien de fois as-tu oublié de prendre l'*Advagraf*® la semaine dernière ?

0

1 à 2

3 à 4

> 5

3. Combien de fois as-tu oublié de prendre l'*Advagraf*® au cours du dernier mois ?

0

1 à 2

3 à 4

> 5

4. Prends-tu l'*Advagraf*® tous les jours exactement à la même heure ?

Variation: < 1 heure

de 1 à 3 heures

> 3 heures

5. As-tu l'impression d'oublier moins souvent de prendre l'*Advagraf*® que le *Prograf*® ?

OUI

NON

6. Te sens-tu plus libre depuis le changement?

OUI

NON

7. Oublies-tu plus facilement ta maladie en prenant une seule fois par jour des médicaments ?

OUI

NON

8. Prends-tu moins de comprimés avec l'*Advagraf*® ?

OUI

NON

9. Les gélules sont-elles plus difficiles à avaler ?

OUI

NON

10. Est-ce que la période de changement a été difficile à vivre, notamment en raison des prises de sang nécessaires ?

OUI

NON

11. Es-tu content(e) d'avoir effectué ce changement?

OUI

NON

12. Aimerais tu reprendre le *Prograf*®?

OUI

NON

13. As-tu des remarques ?



Merci beaucoup d'avoir pris le temps de répondre à ces questions !

NOM / Prénom :

Fonction et lieu d'exercice :

EVALUATION DU SWITCH <i>PROGRAF</i>[®] / <i>ADVAGRAF</i>[®] EN TRANSPLANTATION RENALE PEDIATRIQUE
--

1. Quand avez-vous effectué le premier switch *Prograf*[®] / *Advagraf*[®] ?

2008 2009 2010 2011 2012 2013

2. A quelle équivalence de posologie débutez vous et comment faites vous ce choix?

<1 :1 1 :1 >1 :1

Justification:

3. Etes-vous d'accord avec les études recommandant d'effectuer la conversion *Prograf*[®] / *Advagraf*[®] à une équivalence de posologie 1mg pour 1mg ?

Oui Non

4. Faites vous systématiquement une étude pharmacocinétique avant et après le switch ?

Oui Non

5. Avez-vous rapproché les dosages de tacrolimus après le switch ?

Non Oui : x2 / semaine x1 / semaine x2 / mois x1 / mois

6. Avez-vous rencontré des difficultés lors de la transition et si oui de quel type ?

Non

Oui :

7. Avez-vous remis des patients sous *Prograf*[®] après un switch et si oui pourquoi?

Non

Oui :

8. A qui proposez vous l'*Advagraf*[®] et qu'attendez vous de ce changement de traitement ?

Problèmes d'observance / Troubles digestifs / A tous les adolescents

Autres :

9. Lorsque vous le proposez pour améliorer l'observance, proposez vous également la participation à des séances d'éducation thérapeutique ?

Oui Non

10. Pensez vous qu'une étude de ce type peut vous aider dans votre pratique ?

Oui Non

Je vous remercie d'avoir pris le temps de remplir ce questionnaire et de m'avoir ainsi aidé à monter cette étude. Je vous ferai parvenir les résultats dès qu'ils seront disponibles.

BIBLIOGRAPHIE

1. Milicevic M. et al. L'observance thérapeutique en transplantation d'organe. L'exemple de la greffe de rein. *Revue Médicale de Liège* (2010) 65: 386-390.
2. Hsiau M. et al. Monitoring nonadherence and acute rejection with variation in blood immunosuppressant levels in pediatric renal transplantation. *Transplantation* (2011) 92 (8): 918-921.
3. Pollock-BarZiv SM. et al. Variability in tacrolimus blood levels increases the risk of late rejection and graft loss after solid organ transplantation in older children. *Pediatric Transplantation* (2010) 14: 968-975.
4. Rianthavorn P. et al. Medication non-adherence in the adolescent renal transplant recipient: a clinician's viewpoint. *Pediatric Transplantation* (2005) 9: 398-407.
5. Smith JM. et al. Renal transplant outcomes in adolescents: a report of the North American Pediatric Renal Transplant cooperative study. *Pediatric Transplantation* (2002) 6: 493-499.
6. Dobbels F. et al. Adherence to the immunosuppressive regimen in pediatric kidney transplant recipients: a systematic review. *Pediatric Transplantation* (2010) 14: 603-613
7. Dobbels F. et al. Health-related quality of life, treatment adherence, symptom experience and depression in adolescent renal transplant patients. *Pediatric Transplantation* (2010) 14: 216-223.
8. Delucchi A. et al. Factors that influence nonadherence in immunosuppressant treatment in pediatric transplant recipients: a proposal for an educational strategy. *Transplantation Proceedings* (2008) 40: 3241-43.
9. Dew MA. et al. Rates and risk factors for nonadherence to the medical regimen after adult solid organ transplantation. *Transplantation* (2007) 83: 858-873.
10. Hansen R. et al. Medication adherence in chronic disease: issues in posttransplant immunosuppression. *Transplantation Proceedings* (2007) 39: 1287-1300.
11. Butler J-A. et al. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation* (2004) 77 (4): 769-776.
12. Sabate E. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. Switzerland, World Health Organisation, (2003). http://www.who.int/chronic_conditions/adherencereport/en/
13. Craig I. et al. Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. *Journal of managed care pharmacy* (2012) 18 (7): 547-39.
14. Vasquez et al. Medication noncompliance after kidney transplantation. *American Journal of Health-System Pharmacy* (2003) 60 (3): 266-269.
15. O'Grady J.G.M. Multidisciplinary insights into optimizing adherence after solid organ transplantation. *Transplantation* (2010) 89: 627-632.
16. Dobbels F. et al. Growing pains: Non-adherence with the immunosuppressive regimen in adolescent transplant recipients. *Pediatric Transplantation* (2005) 9: 381-390.
17. Espinosa L. et al. Conversion of Prograf to Advagraf in pediatric kidney transplant. *Pediatric Nephrology* (2012) 27: 1813.
18. Pape L. et al. Once-daily Tacrolimus Extended-Release Formulation: 1 year after conversion in stable pediatric kidney transplant recipients. *International Journal of Nephrology* (2011).
19. Heffron T.G et al. Once-daily Tacrolimus Extended-Formulation: 1year post-conversion in stable pediatric liver transplant recipient. *American Journal of Transplantation* (2007) 7: 1609-15.

20. Heffron T. A two year follow-up of stable pediatric liver transplant recipients converted from a twice daily Prograf based regimen to a once-daily extended-release Tacrolimus based regimen. *The American Transplant Congress*, May 5th - 9th, 2007 [777].
21. Trunecka P. et al. Once-Daily prolonged-released tacrolimus (Advagraf) versus twice-daily tacrolimus (Prograf) in liver transplantation. *American Journal of transplantation* (2010) 10: 2313-2323.
22. Iaria G. et al. Switch from twice-daily tacrolimus (Prograf) to once-daily prolonged-released tacrolimus (Advagraf) in kidney transplantation. *Transplantation Proceedings*, (2011) 43: 1028-29.
23. Comuzzi C. et al. Safety of conversion from twice-daily tacrolimus (Prograf) to once-daily prolonged-release tacrolimus (Advagraf) in stable liver transplants recipients. *Transplantation Proceedings* (2010) 42: 1320-21.
24. Guirado L. et al. Efficacy and safety of conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus in a large cohort of stable kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation* (2011) 11: 1965-71.
25. Ming-Ju Wu et al. Lower variability of tacrolimus trough concentration after conversion from Prograf to Advagraf in stable kidney transplant recipients. *Transplantation* (2011) 92 (6): 648-652.
26. Tinti F. et al Improvement of graft function after conversion to once-daily tacrolimus of stable kidney transplant patients. *Transplantation Proceedings* (2010) 42: 4047-4048.
27. Stifft F. et al. Lower variability in 24-hour exposure during once-daily compared to twice-daily tacrolimus formulation in kidney transplantation. *Transplantation* (2014) 97: 775-780.
28. Calia R. et al. Effects of switching from twice-daily to once-daily tacrolimus formulation on quality of life, anxiety, and transplant benefit perception after kidney transplantation. *Transplantation Proceedings* (2011) 43: 1020-1023.
29. Doesch A.O et al. Increased adherence after switch from twice daily calcineurin inhibitor based treatment to once daily modified released tacrolimus in heart transplantation: a pre-experimental study. *Transplantation Proceedings* (2010) 42: 4238-4242.
30. Meçule A. et al. Once daily tacrolimus formulation: Monitoring of plasma levels, graft function, and cardiovascular risk factors. *Transplantation Proceedings* (2010) 42: 1317-1319.
31. Tsuchiya T et al. Effect of conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus on glucose intolerance in stable kidney transplant recipients. *Transplantation Proceedings* (2012) 4: 118-120.
32. Sessa A. et al. Cardiovascular risk factors in renal transplant patients after switch from standard tacrolimus to prolonged-release tacrolimus. *Transplantation Proceedings* (2012) 44: 1901-1906.
33. Uchida J. et al. Effects of conversion from a twice-daily tacrolimus to a once-daily tacrolimus on glucose metabolism in stable kidney transplant recipients. *Transplantation proceedings* (2014) 46: 532-536.
34. Veroux M. et al. Impact of conversion to a once daily tacrolimus-based regimen in kidney transplant recipients with gastrointestinal complications. *Transplantation* (2012) 93 (9): 895-904.
35. Gerben A.J. et al. Treatment satisfaction in renal transplant patients taking tacrolimus once daily. *Clinical Therapeutics* (2013) 35 (11): 1821-1829.

36. Hougardy JM. et al. Conversion from Prograf to Advagraf among kidney transplant recipients results in sustained decrease in tacrolimus exposure. *Transplantation* (2011) 91 (5): 566-569.
37. Pollock-BarZiv SM. et al. Variability in tacrolimus blood levels increases the risk of late rejection and graft loss after solid organ transplantation in older children. *Pediatric Transplantation* (2010) 14: 968-975.
38. Adam R. et al. Tacrolimus monohydrate chez les patients transplantés hépatiques de novo améliore la survie post-transplantation: résultats du registre européen de transplantation hépatique (ELTR). *Le courrier de la transplantation*, Actualités majeures en transplantation hépatique, d'après le congrès de l'ILTS 2014, Abstract 121.
39. De Jonge H. et al. Reduced C0 concentrations and increased dose requirements in renal allograft recipients converted to the novel once-daily tacrolimus formulation. *Transplantation* (2010) 90: 523-529.
40. Hougardy JM. et al. The once-daily formulation of tacrolimus : a step forward in kidney transplantation ? *Transplantation* (2012) 93 (3): 241-243.
41. Min SI. et al. Conversion of twice-daily tacrolimus to once-daily tacrolimus formulation in stable pediatric kidney transplant recipients: pharmacokinetics and efficacy. *American Journal of transplantation* (2013) (8): 2191-2197.
42. Lapeyraque A-L et al. Conversion from twice- to once-daily tacrolimus in pediatric kidney recipients: a pharmacokinetic and bioequivalence study. *Pediatric Nephrology* (2014) 29: 1081-1088.
43. Zhao W. et al. Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of once daily prolonged-released formulation of tacrolimus in pediatric and adolescent kidney transplant recipients. *European journal of Clinical Pharmacology* (2013) 69 (2): 189-195.
44. Glick L. et al. A prospective cohort conversion study of twice-daily to once-daily extended-release tacrolimus: role of ethnicity. *Transplantation Research* (2014) 3: 7.
45. Maggie K.M.Ma et al. Significant reduction of tacrolimus trough level after conversion from twice daily Prograf to once-daily Advagraf in chinese renal transplant recipients with or without concomitant diltiazem treatment. *Renal failure* (2013) 35 (7): 942-945.
46. Harambat J. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatric Nephrology* (2012) 27: 363-373.
47. ESPN/ERA-EDTA Registry of the European Society for Pediatric Nephrology and the European Renal Association and European Dialysis and Transplantation Association. <http://www.espn-reg.org/files/ESPN%20AR2011.pdf>
48. Registre REIN de l'Agence de la BioMédecine: Rein Epidémiologie et Information en Néphrologie, www.agence-biomedecine.fr
49. Roussey-Kesler et al. Résultats des greffes rénales pédiatriques en France: presentation de DIVAT pédiatriques. *Archives de Pédiatrie* (2008) 15: 923-1019.
50. Fine R.N. et al. Nonadherence consensus conference summary report. *American journal of transplantation* (2009) 9: 35-41.
51. Smith JM et al. Contributions of the Transplant Registry: The 2006 Annual Report of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS). *Pediatric Transplantation* (2007) 11: 366-73.
52. De Geest Incidence, determinants and consequences of clinical noncompliance with immunosuppressive therapy in renal transplant recipients. *Transplantation* (1995) 59(3): 340-

53. Chisholm-Burns M.A. et al. Immunosuppressant therapy adherence and graft failure among pediatric renal transplant recipients. *American Journal of Transplantation* (2009) 9: 2497-2504.
54. Takemoto SK. et al. A retrospective analysis of immunosuppression compliance, dose reduction and discontinuation in kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation* (2007) 7 (12): 2704-15.
55. Schäfer-Keller P. et al. Diagnostic accuracy of measurement methods to assess non-adherence to immunosuppressive drugs in kidney transplant recipients. *American journal of transplantation* (2008) 8: 616-626.
56. Shemesh E. Measuring adherence to medications: are complex methods superior to simple ones? *Pediatric Transplantation* (2012) 16: 315-317.
57. Pai ALH et al. System for integrated adherence monitoring: real-time non-adherence risk assessment in pediatric kidney transplantation. *Pediatric Transplantation* (2012) 16: 329-334.
58. Butler J.A. et al. Measuring compliance with drug regimens after renal transplantation: comparison of self-report and clinician rating with electronic monitoring. *Transplantation* (2004) 77 (5): 786-789.
59. Sabbatini M. et al. Efficacy of reduced pill burden on therapeutic adherence to calcineurin inhibitors in renal transplant recipients: an observational study. *Patient preference and adherence* (2014) 8: 73-81
60. Kripalani et al. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review. *Archives of Internal Medicine* (2007) 167 (6): 540-550.
61. Van Boekel GA. et al. Effect of mild diarrhea on tacrolimus exposure. *Transplantation* (2012) 94 (7): 763-770.
62. Muduma G. et al. Budget impact of switching from an immediate-release to a prolonged-release formulation of tacrolimus in renal transplant recipients in the UK based on differences in adherence. *Patient preference and adherence* (2014) 8: 391-399.
63. Muduma G. et al. A UK analysis of the cost of switching renal transplant patients from an immediate-release to a prolonged-release formulation of tacrolimus based on difference in trough concentration variability. *Journal of medical economics* (2014) 1-7.



Pediatric Transplantation

"Consideration of the switch from twice-daily to once-daily tacrolimus in pediatric kidney transplant in daily clinical practice : pharmacokinetic parameters, patient satisfaction and medical practices"

Production Stages

1 - Accepted article received

Date Reached

6 Aug 2014

FAVENNEC Caroline¹, ALLAIN-LAUNAY Emma¹, LAUNAY Elise¹, LE GRAND Arnaud¹, BERTHOLET-THOMAS Aurélie², MAISIN Anne³, GARNIER Arnaud⁴, MERIEAU Elodie⁵, ROUSSEY-KESLER Gwenaëlle¹

¹ Department of Pediatric, Nantes University Hospital, 7 quai Moncousu, 44093 NANTES Cedex1.

² Department of Pediatric Nephrology, Lyon University Hospital. Groupement hospitalier Est, 59 Bvd Pinel, 69677 BRON Cedex.

³ Department of Pediatric Nephrology, Robert Debré University Hospital. 48 Bvd Serurier, 75019 PARIS.

⁴ Department of Pediatric Nephrology, Toulouse University Hospital. Hôpital des enfants, 330 avenue de Grande-Bretagne TSA 70034, 31059 TOULOUSE Cedex 9.

⁵ Department of Pediatrics, Tours University Hospital, France. Hôpital Gatien de Clocheville, 49 Bvd Beranger, 37044 TOURS.

Dear Sir,

Major advances in pediatric kidney transplantation have been made in the last few years, in the fields of surgical techniques, immunosuppressive (IS) therapy, prevention and treatment of infectious and neoplastic complications... Currently, one of the preventable causes of late acute rejection and graft loss is patient nonadherence to IS medication (1). The risk of graft failure is increased seven times in nonadherent subjects (2). Noncompliance is estimated at 30% in pediatric renal transplant recipients (RTR) and up to 70% in adolescents (3, 4). Conversion to once-daily dose maintenance immunosuppression should improve adherence and thereby may result in better long-term renal allograft survival (5, 6).

Tacrolimus (Tac) is one of the commonly IS drugs used in pediatric kidney transplantation. A prolonged-released formulation of Tac is now available to allow once-daily dosing (Tac-OD) and may improve adherence. Preliminary studies have shown an equivalence in pharmacokinetic parameters for twice-daily tacrolimus (Tac-TD) and Tac-OD in both adult and pediatric kidney and liver transplantations (7-9). Accordingly, a 1: 1mg conversion from Tac-TD to Tac-OD formulation has been recommended by the European Medicine Agency and the Canadian Society of Transplantation (10, 11). Nevertheless, pharmacokinetics results from recent clinical studies differ from the initial observations (12-15). We thought it might interesting to disclose about our study concerning the switch to Tac-OD.

The aims of this study were (i) to compare the Tac dosing before the switch, at the switch (M0) and six months later (M6), (ii) to assess patient adherence and satisfaction, (iii) to evaluate medical practices concerning the conversion from Tac-TD to Tac-OD in several French pediatric transplantation centers.

Retrospectively, we included patients who were transplanted between 1992 and 2012, aged under 18 at transplantation, followed in the University Hospital of Lyon, Nantes, Robert Debré, Toulouse and Tours, and in whom Tac-OD was introduced in relay from Tac-TD or Ciclosporin.

Combined liver-kidney transplantation and patients who received straightaway Tac-OD post-transplantation were excluded.

The values at M0 and M6 were compared with a Wilcoxon paired test. Data were expressed as medians and interquartile range (IQR). Two different questionnaires of about 10 simple questions were composed, one for the patients and the other for the pediatric nephrologists.

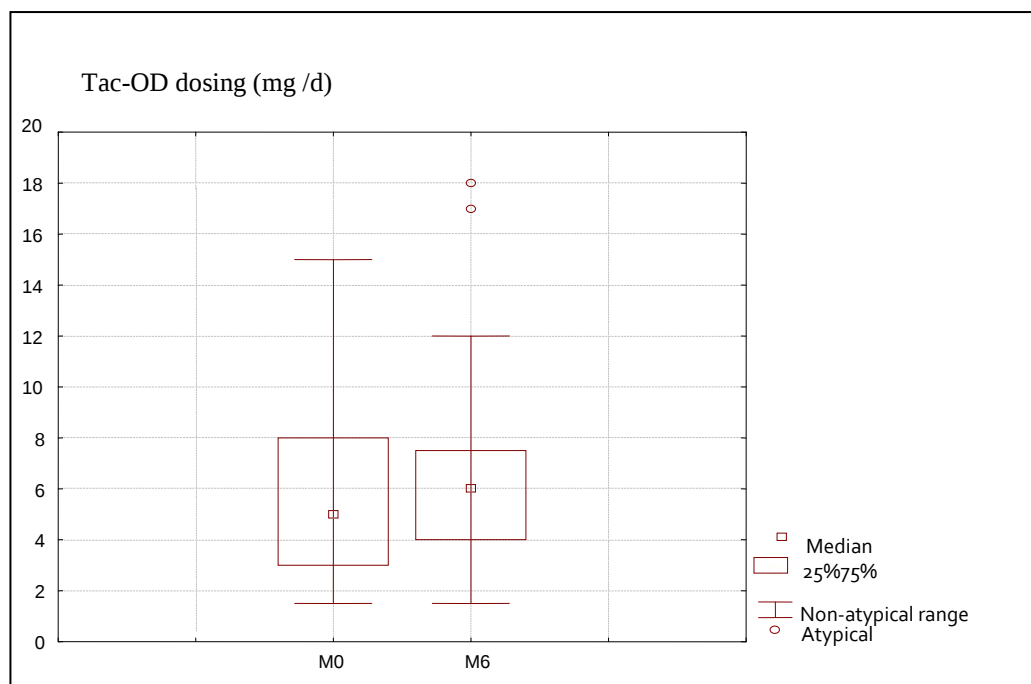
Thirty-seven patients were included, with a median age of 14.7 years old at the switch. The conversion from Tac-TD to Tac-OD was proposed to improve patient adherence in 51% of the cases and to decrease gastro-intestinal complications in 20%. The median time between transplantation and the introduction of Tac-OD was 45 months (1 to 232 months). Patients were converted to Tac-OD on a median ratio of 1: 1mg for their total daily dose (1: 0,75mg to 1: 1,5mg). Six months after conversion, a significant increase in Tac-OD dosing of + 10% (IQR=25%, (-25 to +100%), $p=0.0119$) was necessary to obtain appropriate residual blood concentrations (C0) (figure 1). 55% of patients required an increase in Tac-OD dosing, 31% no change and 14% a decrease. Eight graft rejections occurred after the switch (median delay of 4 months, from 1 to 20 months after the switch), three of them led to graft loss (at 2, 11 and 20 months from the switch).

Twenty patients answered to the questionnaire. Fifty-five percent declared having already forgotten one Tac-OD dose. Forty percent declared missing their medication less often than before the conversion, and though 75% have felt freer, only 40% forget their disease more. The total number of pills was reduced for 55% of patients. All the patients were satisfied with the conversion, and no one wanted to return to Tac-TD. There were no correlations between the declared observance in these questionnaires and the occurrence of rejection, the changes in Tac-OD doses, the type of donors or the medical assessment of compliance.

Finally, the medical practices concerning the indications or the modalities of the switch were very different in each center. The choice of the initial posology varied from less than 1:1mg for 3 of the 9 pediatric nephrologists, 1:1mg for 4, and to more than 1:1mg for 2. There was no consensus for the frequency of the monitoring after conversion, pharmacokinetic studies were not performed systematically. Four pediatric nephrologists had difficulties with over or underexposure and 4 were not favourable to a 1: 1mg conversion ratio.

Our data contrasted with the preliminary studies by showing the need to increase significantly Tac-OD dosing to maintain adequate residual levels. However there was a high interindividual variability, and our population was not selected as in the initial studies, but was at higher risk of nonadherence, with starting teenage years, medical histories of rejection or gastro-intestinal complications. Pape *et al* suggested a selection bias in studies showing equivalence due to the exclusion of the less adherent children, and emphasized the necessity of including a more high-risk population in future studies (16). The conversion from Tac-TD to Tac-OD may lead to Tac down-exposure but Tac-OD may have some benefits. Studies reported a lower variability in 24-hour exposure during Tac-OD compared with Tac-TD in children kidney transplantation (17), a decrease in some cardiovascular risk factors (18), in gastro-intestinal complications (19), in nephrotoxicity, and an improvement in adherence and quality of life (9). However this positive point must be balanced by the occurrence of graft rejection or loss after the switch in some patients and with bias linked to an overestimation of the declared observance. This prolonged-released formulation is very interesting for pediatric patients, and particularly teenagers, but the improvement of compliance seems to be limited, in part because of the other twice-daily IS drugs. Moreover, despite the few bias linked to a lack of power of this little retrospective study, it emphasizes the need for steady monitoring, as significant decrease in Tac exposure may occur.

Figure 1. Tac-OD dosing at M0 and M6



References

1. J. Matas A, Humar A, J. Gillingham K, et al. Five preventable causes of kidney graft loss in the 1990s : A single-center analysis. *Kidney International* 2002; 62: 704.
2. A. Butler J, Roderick P, Mullee M, C. Mason J, C. Peveler R. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation : a systematic review. *Transplantation* 2004; 77: 769.
3. Fine RN, Becker Y, De Geest G et al. Nonadherence consensus conference summary report. *American Journal of Transplantation* 2009; 9: 35.
4. Dobbels F, Ruppert T, De Geest S, Decorte A, Van Damme-Lombaerts R, Fine RN. Adherence to the immunosuppressive regimen in pediatric kidney transplant recipients : A systematic review. *Pediatric Transplantation* 2010; 14 : 603.
5. Coleman CI, Limone B, Sobieraj DM et al. Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. *Journal of Managed Care Pharmacy* 2012; 18 : 527.
6. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clinical Therapeutics* 2001; 23 :1296.
7. Espinosa L, Garcia Meseguer C, Alonso A et al. Conversion of Prograf® to Advagraf® in pediatric kidney transplant. *Pediatric Nephrology* 2012; 27 : 1605.
8. Guirado L, Cantarell C, Franco A. Efficacy and safety of conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus in a large cohort of stable kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2011; 11 : 1965.
9. Heffron TG, Pescovitz MD, Florman S et al. Once-daily tacrolimus extended-release formulation: 1-year post-conversion in stable pediatric liver transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2007; 6 :1609.
10. Cross SA, Perry CM. Tacrolimus once-daily formulation: in the prophylaxis of transplant rejection in renal or liver allograft recipients. *Drugs* 2007; 67 : 1931.
11. Hougardy JM, Broeders N, Kianda M et al. Conversion from Prograf® to Advagraf® among kidney transplant recipients results in sustained decrease in tacrolimus exposure. *Transplantation* 2011; 91 : 566.

12. Min SI, Ha J, Kang HG et al. Conversion of twice-daily tacrolimus to once-daily tacrolimus formulation in stable pediatric kidney transplant recipients : pharmacokinetics and efficacy. *American Journal of Transplantation* 2013; 13 : 2191.
13. De Jonge H, Kuypers DR, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Reduced C₀ concentration and increased dose requirements in renal allograft recipients converted to the novel once-daily tacrolimus formulation. *Transplantation* 2010; 90 : 523.
14. Crespo M, Mir M, Marin M et al. De novo kidney transplant recipients need higher doses of Advagraf® compared with Prograf® to get therapeutic levels. *Transplantation Proceedings* 2009; 41 : 2115.
15. Pape L, Heidotting N, Ahlenstiel T. Once-daily tacrolimus extended-release formulation : 1 year after conversion in stable pediatric kidney transplant recipients. *International Journal of Nephrology* 2011, Article ID 12651, 4 pages.
16. Stifft F, Stolk LML, Undre N, Van Hooff JP, Chritiaans MHL. Lower variability in 24-hour exposure during once-daily compared to twice-daily tacrolimus formulation in kidney transplantation. *Transplantation* 2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2434974#>.
17. Sessa A, Esposito A, Iavicoli G et al. Cardiovascular risk factors in renal transplant patients after switch from standard tacrolimus to prolonged-release tacrolimus. *Transplantation Proceedings* 2012; 44 : 1901.
18. Veroux M, Grosso G, Ekser B, Corona D, Giaquinta A, Veroux P. Impact of conversion to a once daily tacrolimus bases regimen in kidney transplant recipients with gastrointestinal complications. *Transplantation* 2012; 93 : 895.
19. Calia R, Lai C, Aceto P et al. Effects of switching from twice-daily to once-daily tacrolimus formulation on quality of life, anxiety, and transplant benefit perception after kidney transplantation. *Transplantation Proceedings* 2011; 43 : 1020.

SERMENT MEDICAL

Au moment d'être admis (e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis (e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré (e) et méprisé (e) si j'y manque.

Titre de Thèse : Conversion du tacrolimus en deux prises journalières au tacrolimus en une prise journalière en transplantation rénale pédiatrique : évolution des paramètres pharmacocinétiques, de la satisfaction et de l'observance des patients et considération des pratiques médicales.

RESUME

La mauvaise observance des immunosuppresseurs est un problème majeur en transplantation rénale pédiatrique touchant environ 30% des patients et jusqu'à 70% des adolescents. Une forme de tacrolimus à une prise journalière (TAC-OD) a été mise sur le marché en 2007 afin d'améliorer l'observance. Les objectifs de notre étude étaient d'évaluer l'impact du switch entre le tacrolimus à 2 prises journalières (TAC-TD) et le TAC-OD, sur i) l'évolution des paramètres pharmacocinétiques à 6 mois, ii) la satisfaction et l'observance des patients, iii) les pratiques médicales. Notre étude rétrospective et multicentrique menée sur 37 patients suivis dans les CHU de Lyon, Nantes, Robert Debré Toulouse et Tours montre la nécessité d'augmenter significativement les posologies de TAC-OD 6 mois après un switch 1mg:1mg de +10,5% ($p=0,0119$). Bien que les patients soient satisfaits du switch, l'impact sur l'observance semble modéré et notre étude souligne l'importance de l'éducation thérapeutique.

MOTS-CLES

Transplantation rénale pédiatrique, immunosuppresseurs, tacrolimus, observance.